



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2017

Lung cancer trends by histologic subtype in Switzerland

Lorez, Matthias ; Rohrmann, Sabine ; Heusser, Rolf ; Arndt, Volker

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich


ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-147839>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Lorez, Matthias; Rohrmann, Sabine; Heusser, Rolf; Arndt, Volker (2017). Lung cancer trends by histologic subtype in Switzerland. *Schweizer Krebs-Bulletin = Bulletin Suisse du Cancer*, 37(2):179-185.



Juni 2017

02

Erscheint vierteljährlich
Jahrgang 37

**SCHWEIZER
KREBSBULLETIN
BULLETIN SUISSE
DU CANCER**

Cancer Center Graubünden,
S. 164

Schwerpunkt:
Lungenkrebs

Editorial

- 107-108 Oncologie: Un regard critique sur l'innovation
S. Peters

Pressespiegel

- 111-117 Cancer in the media

Leserbriefe

- 119 Kommentar zum Artikel «Neue Substanzen zur Behandlung des rezidierten Multiplen Myeloms»
T. Skacel
- 119-120 Replik auf Leserbrief von T. Skacel
C. Driessen, C. Merkle, U. Mey, T. Pabst, C. Renner
- 120 Zur Debatte über ärztliche Hilfe beim Suizid
L.A. Minelli

Krebs-Politik beleuchtet

- 123-124 Gerechter Zugang zu Krebsmedikamenten
J.R. Passweg, T. Cerny

Nationale Strategie gegen Krebs

- 125 Herausforderung Wissenstransfer
P. Groux

Ein kontroverses Thema: Lungenkrebs

- 127-130 Radiotherapy for oligo-metastatic NSCLC
M. Guckenberger
- 131-134 Lokale Behandlungsmethoden beim Oligometastatischen Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinom
M. Früh, C.J. Ackermann

Schwerpunktthema: Lungenkrebs

- 137-139 How Immunotherapy is Changing the Face of Non-Small Cell Lung Cancer Therapy
S. Zimmermann
- 140-142 Organised Screening of Lung Cancer: Ready for Prime Time?
L. Noirez, L.P. Nicod
- 143-145 ETOP and its role in lung cancer research in Europe
H. Roschitzki-Voser, R. Maibach, R.A. Stabel and S. Peters
- 146-147 Lungenkrebs-Forschung: Möglichkeiten und Grenzen der SAKK
O. Gautschi
- 148-155 Current Trends in Thoracic Radio-Oncology
O. Matzinger, S. Peters

Spezialartikel

- 157-159 «Wir möchten die personalisierte Onkologie entwickeln»
O. Schipper
- 160-162 Onko-Sexologie
S. Mamié

Swiss Cancer Center: Graubünden

- 164-170 Cancer Center Graubünden
R. von Moos, R. Cathomas, U. Mey, M. Furrer, M. Odermatt, P. Febr, S. Kneifel, D. Zwahlen

SAKK Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung

- 173 SAKK 16/14 – Therapie von Lungenkrebs
Immuntherapie bei lokal fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC)
T. Mühlebach

- 174-175 SAKK 35/15 – Obinutuzumab und Venetoclax gegen follikuläre Lymphome
T. Mühlebach

- 176 Ausschreibungen und Ankündigungen

OPS Onkologiepflge Schweiz

- 178 Fortbildungen – Formations continues 2017

NICER National Institute for Epidemiology and Registration

- 179-185 Lung Cancer Trends by Histologic Subtype in Switzerland
M. Lorez, S. Robrmann, R. Heusser, V. Arndt and the NICER Working Group

KFS Krebsforschung Schweiz – Recherche suisse contre le cancer

- 187 Jahresbericht 2016 der Stiftung Krebsforschung Schweiz
Rapport annuel 2016 de la fondation Recherche suisse contre le cancer
- 188 Entscheid zur Förderung der ersten Versorgungsforschungsprojekte gefallen
Recherche sur les services de santé: sélection des premiers projets

KLS Krebsliga Schweiz – Ligue suisse contre le cancer

- 189 (K)Ein Tabuthema: «Männliche Sexualität bei Krebs»
«Cancer et sexualité au masculin»: en parler, c'est (pas) tabou!
- 190 Neu auch in Französisch: Broschüre
«Krebsmedikamente zu Hause einnehmen»
Parution en français de la nouvelle brochure
«Le traitement médicamenteux à domicile»
- 191 Eingabe von Forschungs- und Stipendiengesuchen
Dépôt des demandes de subsides et de bourses
- 192 Fort- und Weiterbildungen der Krebsliga Schweiz
Formation continue de la Ligue suisse contre le cancer

Cooperative Groups

- 195-198 IBCSG Annual Meeting
R. Maibach and H. Roschitzki
- 199-200 European Thoracic Oncology Platform (ETOP)
H. Roschitzki
- 201-203 Update from the 20th Annual Meeting of the International Extranodal Lymphoma Study Group
F. Hitz, G. Iacoboni

Der seltene Fall

- 204-207 High dose toxicity after low dose cisplatin due to a rare condition
C. Uhlmann Nussbaum, B. Rötzbisberger, A. Zettl, I. Rost, W. Mingrone

Kongressbericht

- 209-211 9th Annual T-Cell Lymphoma Forum, January 26-28, 2017, San Francisco (CA), USA
F. Krasniqi, E. Zucca

Agenda

Landschaftsfotos auf den Innenseiten von Alessandro Amitrano: aleamitr@gmail.com

Schwerpunktthema Ausgabe Nr. 3/2017: Krebs und Chirurgie

Eingabetermine 2017/2018 → Nr. 3/2017: 10. Juli – Nr. 4/2017: 11. September – Nr. 1/2018: 17. Januar – Nr. 2/2018: 9. April
Erscheinungsdaten 2017/2018 → Nr. 3/2017: Ende September – Nr. 4/2017: Ende November – Nr. 1/2018: Ende März – Nr. 2/2018: Ende Juni

Oncologie: Un regard critique sur l'innovation

La recherche sur le cancer a incroyablement avancé ces dernières années, et les progrès s'accroissent. Quelle que soit la discipline d'origine des acteurs engagés dans cette lutte, tous poursuivent un même but: mieux comprendre les cancers en vue de proposer des traitements toujours plus efficaces et mieux adaptés au profil de chaque patient et de sa tumeur, et générant le moins d'effets secondaires possibles.

Grâce à des efforts de coordination et de structuration des organismes impliqués dans la recherche, les équipes ont appris à partager leurs moyens et essayer de répondre ensemble, à l'échelon d'un hôpital, d'un pays ou encore au niveau international, aux interrogations qu'amènent tant d'innovation, pour amener des résultats au patient plus rapidement.

Les traitements ont ouvert la voie à une médecine dite «de précision»: de plus en plus personnalisée et adaptée au patient et aux caractéristiques de sa tumeur. Des essais cliniques d'un nouveau genre visent ainsi à traiter les cancers non plus seulement en fonction de l'organe touché mais en fonction des spécificités biologiques et génétiques des tumeurs. Actuellement, pour savoir si une tumeur peut faire l'objet d'un traitement personnalisé, les médecins auront recours à un large panel d'analyses afin de décrire l'immunogénicité et les caractéristiques génétiques de chaque cancer, grâce à de complexes plateformes de génétique moléculaire. Face à cette complexité, d'autres disciplines scientifiques, toujours plus pointues, s'allient aujourd'hui à l'oncologie médicale dans la lutte contre les cancers. Bioinformatique, mathématique, biologie moléculaire, physique, imagerie de pointe, médecine nucléaire, sont autant de disciplines à même d'accompagner l'innovation en oncologie, en parallèle aux avancées du terrain en chirurgie et en radiothérapie. Les chercheurs vont aujourd'hui puiser de nouvelles ressources dans ces domaines pour optimiser les soins aux quotidiens.

Dans ce numéro, nous allons couvrir plusieurs champs de cet incroyable mouvement en oncologie thoracique, et évoquer les efforts de plusieurs groupes collaboratifs et académiques à améliorer le pronostic du type de tumeurs qui provoque toujours le plus de décès dans le monde. Du dépistage, clé de voute d'une intervention ciblée, précise et potentiellement curative, immunothérapie, radiothérapie, ce numéro soulignera avant toute chose l'importance du travail multidisciplinaire et interprofessionnel. En effet, le vrai progrès consistera à savoir combiner nos compétences de chercheurs, oncologues, immunologues, chirurgiens et radiothérapeutes.

Pour finir, sans ouvrir le débat dans ce numéro, nous devons évoquer ici la question traditionnelle au prescripteur de médicaments oncologiques, présente dans l'esprit de la communauté soignante et la société civile: Quel est le «juste prix» d'une intervention qui peut prolonger la vie? La question est morale mais aussi politique. La problématique des coûts des médicaments doit aujourd'hui trouver d'autres solutions que celle de priver nos patients d'avoir accès de façon équitable à de potentiels bénéfices cliniques significatifs. Nous devons travailler à la transparence dans la définition du prix des médicaments, au niveau des firmes pharmaceutiques ainsi que dans chaque étape de négociation menant à son remboursement par l'OFSP. Il est peu probable qu'un seul de ces médicaments chers ne vaille un tel prix si un plan de remboursement de la recherche en amont devait être considéré sur le moyen terme et adapté régulièrement au marché réel du médicament, et si cet effort pouvait prendre place transversalement entre les compagnies au niveau international. Il reste indubitablement une marge dans

notre pays pour payer l'innovation, dont nous ne connaissons qu'incomplètement l'étendue du fait de notre système d'assurance. Pour finir, seule une recherche académique plus fortement soutenue par l'Etat serait à même de participer à la commercialisation de médicaments dont le prix serait proche des réels coûts de la recherche associée.

Ce sujet nécessite un engagement politique de la communauté large des soignants, prestataires de soins et de l'industrie. Si les médecins, les assureurs, les autorités sanitaires et l'industrie pharmaceutique ne réfléchissent pas ensemble à de nouveaux modèles de financement, les progrès formidables de l'oncologie risquent d'être réservés à ceux qui peuvent se les offrir.

Prof. Solange Peters, MD-PhD
Médecin Cheffe, Service d'Oncologie Médicale
Département d'Oncologie UNIL-CHUV
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne
solange.peters@chuv.ch



FOND'ACTION

contre le cancer

APPEL À PROJETS

Les demandes de soutien doivent être adressées au plus tard le **11 septembre 2017**.

- Les projets seront soutenus à la hauteur de 1 million de francs et devront être dans les domaines suivants: précliniques, cliniques ou de santé publique.
- La demande doit décrire l'importance du projet dans le domaine de la recherche contre le cancer et les bénéfices attendus pour les patients.
- La demande doit fournir une description du projet de recherche, le CV des investigateurs principaux avec la liste des publications, et un plan financier détaillé.
- La durée du projet n'excède pas 3 ans.
- La demande doit être adressée en anglais.
- Les règles et conditions pour déposer une demande sont publiées sur le site de la fondation: www.fondaction.ch.
- Le processus d'évaluation est fait par un comité scientifique et des experts extérieurs.
- La demande doit être adressée en format papier à l'adresse suivante:

FOND'ACTION CONTRE LE CANCER, AVENUE DE RUMINE 55, 1005 LAUSANNE, INFO@FONDACTION.CH

REDAKTION

Prof. Dr. Franco Cavalli, Koordination: Sabina Briner
Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI), Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli, 6501 Bellinzona
Tel. 091 811 82 30, Fax 091 811 80 56, Email: sabina.briner@sakk.ch

SAKK

Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung / Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer
Verantwortlich: Thomas Mühlebach, SAKK, Effingerstrasse 33, 3008 Bern
Tel. 031 508 41 79, Fax 031 508 41 42, Email: thomas.muehlebach@sakk.ch

NICER

Nationales Institut für Krebs epidemiologie und -registrierung / Institut National pour l'Épidémiologie et l'Enregistrement du Cancer
Direktor: Dr. Rolf Heusser, Foundation National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER)
c/o Universität Zürich, Hirschengraben 82, 8001 Zürich, Tel. 044 634 53 74, Fax 044 634 54 44, Email: contact@nicer.org

SPOG

Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe / Groupe suisse d'oncologie pédiatrique
Präsident: Prof. Dr. Felix Niggli, Universitätskinderhospital, Steinwiesstrasse 75, 8032 Zürich
Tel. 044 266 71 11, Fax 044 266 78 34, Email: felix.niggli@kispi.uzh.ch

KLS

Krebsliga Schweiz / Ligue suisse contre le cancer
Verantwortlich: Flavia Nicolai, KLS, Effingerstrasse 40, Postfach 8219, 3001 Bern
Tel. 031 389 94 13, Fax 031 389 91 62, Email: flavia.nicolai@krebssliga.ch

KFS

Stiftung Krebsforschung Schweiz / Fondation Recherche suisse contre le cancer
Verantwortlich: Dr. Ori Schipper, KFS, Effingerstrasse 40, Postfach 7021, 3001 Bern
Tel. 031 389 93 31, Fax 031 389 91 62, Email: ori.schipper@krebsforschung.ch

ISREC

Institut Suisse de Recherche Expérimentale sur le Cancer / Schweizerisches Institut für experimentelle Krebsforschung
Responsable at interim: Prof. Dr. Douglas Hanahan, ISREC-EPFL, Batiment SV, Station 19, 1015 Lausanne
Tel. 021 693 06 57, Fax 021 693 06 60, Email: dh@epfl.ch

SASRO

Scientific Association of Swiss Radiation Oncology
Responsible: PD Dr. Kathrin Zaugg, Inselspital, 3010 Bern
Tel. 031 632 68 54, Email: Kathrin.Zaugg@insel.ch

OPS

Onkologiepflege Schweiz
Verantwortlich: Irène Bachmann-Mettler, Geschäftsstelle Onkologiepflege Schweiz, Hirstigstrasse 13, 8451 Kleinandelfingen
Tel. 052 301 21 89, Fax 052 317 39 80, Email: info@onkologiepflege.ch, www.onkologiepflege.ch

SGPO

Schweizerische Gesellschaft für Psychoonkologie / Société Suisse de Psycho-Oncologie
Sekretariat SGPO, c/o Krebsliga Schweiz, Effingerstrasse 40, Postfach 8219, 3001 Bern
Tel. 031 389 91 30, Fax 031 389 91 60, Email: kontakt@psycho-onkologie.ch

SGMO

Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
Verantwortlich: Prof. Dr. med Markus Borner, SGMO, c/o Pro Medicus GmbH, Bahnhofplatz 4, 8001 Zürich
Tel. 043 266 99 17, Fax 043 266 99 18, Email: sgmo@promedicus.ch

SGPath

Schweizerische Gesellschaft für Pathologie SG Path
Verantwortlich: Prof. Dr. Rupert Langer, Institut für Pathologie, Universität Bern, Murtenstrasse 31, 3010 Bern
Tel. 031 632 32 47, Email: rupert.langer@pathology.unibe.ch

Folgende Firmen unterstützen den SAKK Industriepool:

AbbVie AG
Amgen Switzerland AG
Astellas Pharma AG
AstraZeneca AG
Bayer (Schweiz) AG
Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH
Bristol-Myers Squibb SA
Celgene GmbH
Eli Lilly (Suisse) SA
Genomic Health Intl' Sàrl

Gilead Sciences Switzerland Sàrl
Incyte Inc.
Janssen-Cilag AG
Jazz Pharmaceuticals
Lipomed AG
Merck (Schweiz) AG
MSD Merck-Sharp&Dhome-Chibert AG
Mundipharma Medical Company
Novartis Pharma (Schweiz) AG
Pfizer AG

PharmaMar S.A.
Pierre Fabre Pharma AG
Roche Pharma (Schweiz) AG
Sandoz Pharmaceuticals AG
Sanofi-Aventis (Schweiz) AG
Shire
Takeda Pharma AG
Teva Pharma AG
Vifor AG

Geschäfte mit Krebskranken

Fortsetzung aus Nr. 01/17

... Wirklich beurteilen lässt sich ein Krebsmedikament nur über systematische Post-Marketing-Umfragen (PMU) – nach der Zulassung durchgeführte Studien – zu der Überlebensdauer und den Nebenwirkungen: Wir wissen nicht, ob selbst ein geringer Nutzen, welcher bei 3 Prozent der in hochmodernen Studienzentren behandelten Versuchspersonen nachgewiesen wurde, auch für die restlichen 97 Prozent der Krebspatienten gilt, die in der «realen Welt» und insbesondere in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen behandelt werden. Wir denken hier an kleinere Spitäler, deren Ausstattung – besonders für die Behandlung von Nebenwirkungen von Krebsmedikamenten – vermutlich nicht gleich gut ist wie jene der Studienzentren. PMU werden zwar von staatlichen Zulassungskommissionen verlangt, werden aber häufig nicht durchgeführt – oder jedenfalls nicht publiziert. Auch das ist unethisch. Die Pharmaindustrie weigert sich, die Verantwortung dafür zu übernehmen, und die Zulassungskommissionen beharren nicht genügend darauf, trotz vagen Androhungen einer Strafe. Wir müssen auch einen Blick auf die immer häufiger vorkommende Abgabe von Medikamenten werfen, die für eine bestimmte Krebsart zugelassen wurden, dann aber auf Gutdünken eines Onkologen zur Behandlung einer anderen Krebsart eingesetzt werden. Bestimmt 30 Prozent der Patienten in unterschiedlichsten Ländern werden mit Off-label-Medikamenten behandelt, ein eindeutig experimentelles und deshalb unethisches Vorgehen, in dem sich der Frust der Onkologen über den mangelnden Fortschritt im Bereich der Krebsmedikamente widerspiegelt. Die Patienten mögen froh darüber sein, dass ihnen damit vielleicht geholfen wird, wissen aber vielleicht nicht, dass die Pharmaindustrie jede Verantwortung für gravierende Nebenwirkungen ablehnt, einfach, weil ihr Medikament nicht für diesen Krebs bestimmt ist. Patienten klären auch nicht immer ab, ob der Onkologe die Verantwortung für das Verschreiben eines Off-label-Medikaments übernimmt. Vor allem aber wird der teure offizielle Zulassungsprozess ad absurdum geführt.

Hervorragendes Geschäft

Krebs ist in der Tat ein hervorragendes Geschäft – nicht nur für die Pharmaindustrie und ihre Investoren, sondern auch für den Staat, denn dieser verdient an den Unternehmenssteuern. Pharmafirmen verzeichnen Profite von rund 30 Prozent aus dem weltweiten Umsatz von Krebsmedikamenten in Höhe von etwa 110 Milliarden Dollar (2015). Geht man von den üblichen Unternehmenssteuern von 25 bis 30 Prozent auf den Gewinn aus, verdienen die Staaten, die Krebspharmafirmen beherbergen, insgesamt etwa 10 Milliarden Dollar jährlich. Solche Ge-

winne können die Praxis der allzu grosszügigen Zulassungen ohne Weiteres fördern: ein Phänomen, das alle Onkologen mit einem ethischen Bewusstsein beschäftigen sollte.

Die Verflechtung der Pharmaindustrie mit den Staaten wirft tatsächlich viele Fragen auf. Bereits in den 1970er Jahren beschrieb Nobelpreisträger George Stigler die sogenannte Vereinnahmung einer Regulierungsbehörde: Staatsvertreter werden von der Industrie angelockt, um unter anderem den Weg für die Weitergabe von Anträgen zu ebnen. In Kombination mit den Lobbypraktiken der Pharmaindustrie und der Bestechung von Staatsangestellten entsteht der Eindruck, dass hier geheime Absprachen getroffen werden.

Auch die starken finanziellen Anreize, Arzneien zu verschreiben, sollen hier nicht unerwähnt bleiben. Viele Onkologen wurden darauf geschult, Patienten mit unrealistischen Hoffnungen medikamentös zu behandeln, ermutigt auch durch Geschenke oder Schmiergelder, welche Pharmafirmen manchmal für die Abgabe ihres neusten Medikaments belohnen. Eine Behandlung mit Medikamenten wird leicht zur Norm und für Patienten selber zu einem Strohhalm, an den sie sich klammern – insbesondere, wenn die Versicherung dafür aufkommt. In den USA, wo sich Patienten häufig an Gesundheitskosten beteiligen müssen, werden Krebsmedikamente rasch zur Hauptursache eines Konkurses. Und ist das, in Anbetracht des häufig geringen Nutzens, ethisch?

Untersuchungen haben gezeigt, dass Patienten über den tatsächlichen Überlebensvorteil durch medikamentöse Behandlungen und besonders über deren Nebenwirkungen falsch informiert wurden – sei es aus Unachtsamkeit oder vielleicht sogar aus Unehrlichkeit. Das Wort «therapierbar» wird zu unbesonnen und zu häufig verwendet. Sogenannte Einwilligungserklärungen von Patienten werden zur Formalität: Eine medikamentöse Krebsbehandlung scheint dann die einzige Option zu sein.

Zum Glück – und trotz dem Hype um Krebsmedikamente – wird die alternative bestmögliche unterstützende Pflege (BSC) immer häufiger empfohlen und auch gewählt. Zur BSC gehören lediglich Schmerzlinderung, gute Ernährung, Bewegung und psychosoziale Unterstützung in Hospizen oder bei den Patienten zu Hause. Wenn Patienten und ihre Familien korrekt und einfühlsam in die Methode eingeführt werden, wird die Lebensqualität ausserhalb der Spitäler aufrechterhalten, Gesundheitskosten werden reduziert, und laut einigen Studien kann die Methode sogar lebensverlängernd wirken. Die Patienten können ihre verbleibenden Monate oder Jahre mit der Familie oder Freunden besser geniessen, anstatt dass sie unter gefährlichen Nebenwirkungen leiden und für Blut- und andere Untersuchungen unzählige Male eine Klinik aufsuchen oder sogar hospitalisiert und intensiv gepflegt werden müssen. Die Einnahme von Krebsmedikamenten in den letzten

sechs Lebensmonaten hat sich in kürzlich durchgeführten Studien sogar als Nachteil für Patienten erwiesen.

Teilnahme an klinischen Studien

Wenn nun ein Patient trotzdem eine Behandlung wünscht, dann ist die Teilnahme an einer klinischen Studie zu neuen Arzneien eine ausgezeichnete Alternative zur Einnahme eines teuren anerkannten Medikaments von fragwürdigem Wert. In einer typischen Studie wird dem Probanden entweder ein Medikament verabreicht, auf das grosse Hoffnungen gesetzt werden, oder er erhält das zurzeit beste Medikament – meist unter hervorragender Betreuung. Eine Studienteilnahme reduziert die Kosten sowohl für den Staat als auch für die Krankenversicherung und den Patienten. Die Pharmafirmen sind gezwungen, einen ethisch höheren Teil der Kosten zu übernehmen. Aber auch sie profitieren, und zwar von einer schnelleren Bewertung ihrer neuen Medikamente, die dann wiederum anderen Patienten helfen können. Nach Studienteilnehmern besteht denn auch eine riesige Nachfrage. Die Zahl der Anmeldungen in Europa nimmt stetig ab, vermutlich weil sich die Versicherungen zu grosszügig an den Kosten von häufig unbefriedigenden medikamentösen Krebsbehandlungen beteiligen.

Wir fordern zu viel – sowohl vom Leben als auch von der Medizin – und mit Sicherheit mehr, als wir rechtfertigen und uns leisten können. Aus ethischer Sicht sollten sich Ausgaben für Krebsmedikamente auf die Minderheit von Patienten beschränken, deren Tumoren auf die Arzneien ansprechen. Andernfalls sollte der Finanzierung von Präventivmassnahmen der Vorzug gegeben werden, aber auch der Entwicklung von effizienteren Screening-Methoden, verbesserten Diagnosen und Behandlungen von frühen Krankheitsstadien. Diese Ansätze haben sich als nützlich erwiesen und tragen vermutlich mehr zu sinkenden Krebsmortalitätsraten bei, wie sie in vielen westlichen Ländern verzeichnet werden.

Die Hauptverantwortung für eine Behandlung obliegt immer dem Onkologen – als integrierender Mediziner legt er dem Patienten die «Karten auf den Tisch», vorzugsweise in Gegenwart des Hausarztes, der bestätigen kann, dass der Patient vollständig aufgeklärt und ermächtigt ist. Den Hintergrund eines Patienten zu kennen, kann dabei helfen, ihm bei einer so wichtigen Entscheidung zur Seite zu stehen – der Entscheidung, ob eine vorgeschriebene medikamentöse Behandlung erfolgen soll, eine Studienteilnahme oder nur unterstützende Pflege. In weiterem Sinne verdienen Ethik und Gesetz mehr Respekt durch alle Akteure im sogenannten medizinindustriellen Komplex. Doch dieser Komplex ist gegenwärtig so reich, so mächtig und so unbeugsam, dass ein solcher Respekt nichts als ein Traum ist. Und leider scheint es auch niemanden zu geben, der diesen Traum verwirklichen kann.

NZZ am Sonntag, 20. November 2016

Kommentar der Redaktion

Der Artikel ist sicher etwas überraschen und folgt leider den Prinzipien des Infotainments. Das Problem ist aber real, leider. Sehr viele Onkologen sind ob der unglaublichen Zunahme der Krebsmedikamentenpreise erbost. Vor wenigen Monaten schrieben 100 französische Onkologen einen Protestbrief im *Le Figaro*. Ähnliches hatten ungefähr gleichviele amerikanische Onkologen in einem offenen Brief vor etwa anderthalb Jahren auf der anderen Seite des Atlantiks getan. Vor allem das Journal *Jama Oncology* hat in letzter Zeit viele wissenschaftliche Artikel veröffentlicht, die starke Hinweise dafür liefern, dass es bei den meisten neuen onkologischen Medikamenten keine direkte Beziehung zwischen Preis und Effizienz gibt. So ist es nicht erstaunlich, dass die Preise der Medikamente im Allgemeinen, aber vor allem diejenigen der Krebsmedikamente, eines der Hauptthemen der letzten amerikanischen Wahlkampagne waren. Wie dies verschiedentlich beim World Oncology Forum (WOF) diskutiert wurde, siehe Schweizer Krebsbulletin Nr. 01/2013, müssen neue Modelle gefunden werden, um das derzeitige Geschäftsmodell zu verbessern, das fast nur dazu führt, dass die Medikamente immer nur teurer werden.

Wenn die Krankenkasse die Krebsbehandlung nicht bezahlt

Selbst wenn es um Leben und Tod geht – Kassen verweigern mitunter die Vergütung der Kosten für Therapien. Nun kursiert die Idee eines neuen Systems.

Betroffene wissen es schon. Andere erschrecken, wenn sie den Beitrag hören, den die SRF-Sendung «Echo der Zeit» am Dienstag ausgestrahlt hat: Wer Krebs hat, bekommt seine benötigte Therapie nicht unbedingt von der Krankenkasse vergütet. Es hängt vom Entscheid der jeweiligen Kasse ab, ob sie die Kosten übernimmt, die schnell einmal 100'000 Franken betragen können. Der Grund: Bei Krebspatienten versuchen es Ärzte oft mit Medikamenten und Therapieformen, die für die betreffende Krankheit nicht offiziell vorgesehen sind. In diesen Fällen, die ein geschätztes Drittel aller Krebspatienten betreffen, entscheiden die Krankenkassen über die Vergütung. Onkologen kritisieren, dass die Ablehnungsquote der Krankenkassen bei Krebstherapien seit

einiger Zeit zunehme, was umso stossender sei, als die Entscheide willkürlich und je nach Kasse nach unterschiedlichen Kriterien gefällt würden. Die Krebsliga hat nun eine Anlaufstelle für Betroffene eingerichtet.

«Fiese Spielregeln»

Die alleinige Kritik an den Krankenkassen greife zu kurz, sagt Felix Schneuwly, Sprecher bei Comparis, früher beim Kassenverband Santé-suisse. «Die Kassen führen nur die Rolle aus, die das Gesetz ihnen zuschreibt.» Diese Rolle sei eine denkbar schwierige – die Krankenkassen müssten sich in den Preisverhandlungen gegen die viel stärkeren Pharmahersteller behaupten. «Wer todkrank ist, braucht das Medikament dringend. Wie soll man in dieser Situation souverän und auf Augenhöhe verhandeln?», sagt Schneuwly. Das Fiese seien die Spielregeln, die den Kassen einseitig den Schwarzen Peter zuschoben. Die Politik hätte es in der Hand, diese zu ändern. Felix Schneuwly schlägt nun ein Vergütungssystem vor, bei dem der Preis eines Medikaments erst definiert wird, wenn seine Wirksamkeit erwiesen ist.

«Pay for Performance» heisst das Modell, das auch Roche und Novartis propagieren. Novartis-Chef Joe Jimenez hat den Vorschlag am diesjährigen WEF in Davos unterstützt. Einer Studie zufolge könnten die Gesundheitskosten in den Vereinigten Staaten damit um ein Viertel sinken, sagte Jimenez.

Offenbar herrscht eine weit verbreitete Offenheit gegenüber einer Evaluation dieser Geld-zurück-Garantie. Auch Krebsliga-Vorstandsmitglied Thomas Cerny, Chefarzt am Kantonsspital St. Gallen, würde ein Pilotprojekt in der Schweiz begrüßen. Es gäbe dabei für den Gesetzgeber einige Hürden zu umschiffen, und ein solches System könnte wohl nicht für den gesamten Medikamentenmarkt angewendet werden. «Doch man müsste das System evaluieren», sagt Cerny.

Ärzte erwähnen Therapie nicht

Dasselbe sagt der Berner Gesundheitsökonom Heinz Locher. Nationalrätin Ruth Humbel (CVP, AG) ist ebenfalls offen dafür: «Man müsste es ausprobieren.» Zurückhaltend gegenüber einer derartigen Innovation ist man dagegen beim Bundesamt für Gesundheit. Das zeigen informelle Gespräche. Ruth Humbel kritisiert, dass das Bundesamt lieber auf Nebenschauplätzen agiere, wie etwa bei den Generika-preisen. «Die Investition in innovative Vergütungsmodelle würde sich eher lohnen.»

Bis ein solches System Realität wird, will die Krebsliga nicht warten. Die heutige Vergütungspraxis sei in mehrerlei Hinsicht stossend, sagt Onkologe Thomas Cerny. So bezahlten manche Patienten die Krebstherapie bei Ablehnung durch die Krankenkasse selbst. Wenn die Thera-

pie dann wirke und das zentrale Kriterium der Wirksamkeit erfüllt sei, weigere sich die Krankenkasse mitunter trotzdem, den weiteren Verlauf der Therapie zu bezahlen. «Das ist absolut stossend.» Was Cerny am meisten ärgert, ist der «unsichtbare Backlash», der sich zurzeit in der Gesundheitspolitik abspiele, ohne dass die Patienten als Hauptleidtragende etwas davon mitbekämen. Denn Ärzte wählten zunehmend den Weg des geringsten Widerstands und erwählten die in ihren Augen wirksamste Therapie zum Teil gar nicht erst, weil sie sich nicht auf Scherereien mit der Krankenkasse einlassen wollten, so Cerny. «Das ist eine versteckte Rationierung.»

«Es bräuchte ein Gerichtsurteil, das die willkürliche Praxis für unzulässig beurteilt und einheitliche Kriterien verlangt», sagt der Onkologe. Deshalb will sich die Krebsliga nun engagieren. Man wolle sich eine bessere Übersicht verschaffen, erklärt Cerny. «Dann schauen wir weiter.»

Tages-Anzeiger, 20.04.2017

Zu früh, zu positiv

Kommentar über die Genmanipulation von Embryonen

Manchmal sorgt das wenige, das nicht gesagt wird, für mehr Aufregung als tausend Sätze zum Thema. Die amerikanische Akademie der Wissenschaft zum Beispiel hat einen 267-seitigen Bericht über die Genmanipulation von Embryonen verfasst, die mit der neuen Methode des Genome-Editing so einfach wird wie noch nie. Das Papier schlägt strenge Kriterien vor, unter denen solche Versuche dereinst einmal möglich sein könnten. Aber – und das ist ein grosses Aber – die Wissenschaftler, Ethiker und Juristen, die fast ein Jahr über dem Bericht brüteten, haben kein Verbot gefordert.

Mittels Genome-Editing lässt sich das Erbgut heute mit gängigen Labormitteln präzise manipulieren, zum Beispiel, um kranke Gene auszuschneiden oder zu ersetzen. Die Aussichten dieser Methode sind vielversprechend – gerade für die Gentherapie, aber auch in der Pflanzen- und Tierforschung. Denn Präzision bedeutet auch Sicherheit, weniger Nebenwirkungen, bessere und schnellere Heilung.

Doch bei der Behandlung von Embryonen oder therapeutischen Eingriffen in die Keimbahn geht es um eine ganz andere Frage. Diese Änderungen können an die Nachkommen weitergegeben werden. Im besten Fall können Kinder von erkrankten Eltern vor verheerenden genetischen Krankheiten bewahrt werden. Doch der Schritt zum Designerbaby ist nicht mehr gross. Und damit die erbliche Optimierung von kör-

perlicher und geistiger Leistungsfähigkeit, aber auch Aussehen oder Charaktereigenschaften. Ein kleiner Eingriff im Labor – mit unabsehbaren und möglicherweise unumkehrbaren Folgen. Noch sind solche Versuche in vielen Ländern, darunter auch die Schweiz, verboten. Auch in den USA dürfen sie nicht mit öffentlichen Geldern durchgeführt werden – sozusagen ein Quasiverbot. Daran ändert der Bericht unmittelbar nichts, aber die zwar vorsichtige, aber grundsätzlich positive Stellungnahme einer gewichtigen Instanz der westlichen Forschungsgemeinschaft macht Keimbahneingriffe ein Stück weit salonfähiger. Doch solche Versuche kommen eindeutig zu früh angesichts der ungelösten Fragen über die Langzeitfolgen und offenen ethischen Fragen.

Tages-Anzeiger, 17.02.2017

Um den Profit der Hirslanden-Klinik tobt ein Streit

Die Privatklinik schüttet Millionen an die Aktionäre aus. Die SP will sie von der Spitalliste streichen.

Hohe Gewinne, die vom Staat mitfinanziert werden und an Privataktionäre fliessen: Das will die politische Linke verhindern. Im Visier hat sie die Klinik Hirslanden, die Stammklinik der gleichnamigen Schweizer Spitalgruppe. Diese ist seit 2012 auf der Zürcher Spitalliste, weshalb der Kanton wie bei allen Listenspitälern 55 Prozent der grundversicherten Behandlungskosten zahlt. Pro Jahr sind das rund 80 Millionen Franken.

Die traditionsreiche Privatklinik ist hoch rentabel, weil sie mit 76 Prozent einen sehr hohen Anteil an Zusatzversicherten hat. Im Geschäftsjahr 2015/16 machte sie bei einem Umsatz von 414 Millionen Franken einen operativen Gewinn von 125 Millionen. Die Marge von 30 Prozent liegt weit über jener aller anderen Zürcher Spitäler und ist auch fast 10 Prozent höher als jene der ganzen Hirslanden-Gruppe. Auch beim Nettogewinn erzielte die Zürcher Klinik mit 42 Millionen einen Spitzenwert.

SP-Politik mit falschen Zahlen

Hirslanden-Chef Ole Wiesinger hat dem TA erstmals die Geschäftszahlen im Detail offengelegt, nachdem die Zürcher Klinik im Kantonsrat stark unter Druck geraten war. Die SP will sie von der Spitalliste streichen. Sie kritisierte in einer Fraktionserklärung, die Hirslanden-Gruppe habe letztes Jahr 166 Millionen Franken an die privaten Aktionäre um den südafrikanischen Milliardär Johann Rupert ausgeschüttet. Diese Zahl ist nachweislich falsch. Laut Wiesinger flossen aus

der Schweiz 10 Millionen an die Aktionäre. Es sei in den vergangenen Jahren die erste Dividendenzahlung in Millionenhöhe gewesen.

Auch der Regierungsrat hat es auf die Gewinne von Hirslanden abgesehen. Mit einer neuen, stark progressiven Abgabe auf Erträge aus der Zusatzversicherung will er jährlich 43 Millionen Franken einnehmen, um den Staatshaushalt zu verbessern. 34 Millionen müsste allein die Klinik Hirslanden zahlen. Die Zürcher Sondersteuer hätte Auswirkungen auf die gesamte Spitalgruppe, weshalb Hirslanden hinter den Kulissen des Kantonsrats lobbyiert – vor allem bei der SVP, bei der die Meinungen nicht von Anfang an gemacht waren. Der Rat wird voraussichtlich Ende März entscheiden. Klar ist die Zustimmung der Linken zur Sondersteuer.

Die SP gesteht zwar ein, mit falschen Zahlen gegen die Privatklinik gekämpft zu haben. Doch an der Haltung der Partei ändere dies nichts. Fraktionschef Markus Späth: «Hirslanden macht auf Kosten der Zürcher Steuerzahlerinnen und Steuerzahler sowie der Krankenkassen Profite in Millionenhöhe». Diese seien durch nichts gerechtfertigt. «Eine Abschöpfung ist dringend nötig.»

Tages-Anzeiger, 23.02.2017

Radioaktive Strahlung Bundesrat will gesundheitliche Schäden mindern

- Der Bundesrat verschärft die Massnahmen gegen Radon. Er hat die zulässige Konzentration des radioaktiven chemischen Stoffes in Wohn- und Aufenthaltsräumen deutlich gesenkt.
- Neu wird ein Wert von 300 Becquerel pro Kubikmeter gelten, bisher lag der Wert bei 1000.
- Laut den Behörden liegen heute immer noch bis zu 100'000 Gebäude in der Schweiz über diesem neuen Grenzwert. Eine Pflicht zur Sanierung besteht allerdings bloss für Schulen.
- Bei allen anderen Gebäuden müssen die Kantone bei einer Überschreitung des Grenzwertes nicht wie ursprünglich geplant eine Sanierung anordnen. Sie können dies allerdings tun.

Eine zweite Änderung betrifft den besseren Schutz von Patienten. Unnötige Strahlenbehandlungen sollen möglichst vermieden werden. Dafür führen Spezialisten künftig Audits durch. Medizinische Anwendungen in der Radiologie, der Radio-Onkologie und in der Nuklearmedizin sollen überprüft werden.

Neben den Patienten sollen auch Arbeitnehmer besser geschützt werden. Betroffen von den schärferen Bestimmungen ist unter anderem medizinisches Personal, das mit Röntgenstrahlen arbeitet. Auch hier wird der Grenzwert der Strahlendosis gesenkt.

Airlines müssen Dosis individuell berechnen

Auch Arbeitsplätze, an denen natürliche Strahlenquellen vorkommen, werden neu berücksichtigt, so etwa in Wasserwerken oder im Tunnelbau. Betroffen sind zudem Industrien, die mit Materialien wie Strahlsand arbeiten. Solche Betriebe brauchen neu eine Bewilligung und müssen die Strahlenbelastung ihres Personals überprüfen.

Neu gilt zudem auch das Flugpersonal als beruflich strahlenexponiert. Für Piloten und Kabinenpersonal muss künftig die jährliche Strahlendosis individuell berechnet werden. Gemäss Bundesrat ist dies in Europa bereits heute so üblich und wird auch in der Schweiz von den meisten Fluggesellschaften bereits gemacht.

SRF News, 26.04.2017

Rückschlag für Roche bei Krebstherapie

Roche muss mit seiner ersten Krebsimmuntherapie Tecentriq einen Rückschlag einstecken. In einer Phase-III-Studie verfehlte das Medikament das angepeilte Hauptziel. Tecentriq brachte bereits zuvor behandelten Blasenkrebspatienten im Vergleich zu einer Chemotherapie keine Vorteile im Hinblick auf das Gesamtüberleben, wie Roche mitteilte.

Die US-Arzneimittelbehörde FDA hatte Tecentriq vor einem Jahr nach beschleunigter Begutachtung die vorläufige Zulassung erteilt. Für die häufigste Form des Blasenkarzinoms gab es seit mehr als 30 Jahren keine neue Therapie mehr. Die Phase-III-Studie, deren Ergebnisse Roche nun veröffentlichte, sollte die Wirksamkeit der Therapie untermauern. «Obwohl diese Resultate nicht das sind, was wir erwartet hatten, glauben wir, dass Tecentriq bei der Behandlung von Patienten mit Blasenkrebs weiter eine wichtige Rolle spielen wird», erklärte Sandra Horning, Chefärztin und Leiterin der globalen Produktentwicklung bei Roche.

Tecentriq ist auch zur Behandlung von bestimmten Arten von Lungenkrebs zugelassen. Im ersten Quartal erzielte Roche mit dem Medikament, dem Analysten Milliardenumsätze zutrauen, Verkaufserlöse von 113 Millionen Franken.

Die Immuntherapien, mit denen das körpereigene Abwehrsystem so aktiviert wird, dass es Krebszellen erkennen und zerstören kann, gilt

als Durchbruch in der Krebsmedizin. Branchenriesen wie Roche, Bristol-Myers Squibb, Merck & Co. und Astra-Zeneca liefern sich auf dem lukrativen Gebiet einen harten Konkurrenzkampf.

Tages-Anzeiger, 11. Mai 2017

Initiative citoyenne contre le glyphosate

Une quarantaine d'ONG européennes veulent faire interdire le pesticide emblématique.

La saga mouvementée de la ré-homologation du glyphosate dans l'Union européenne (UE) devrait connaître son dénouement dans les prochains mois, après deux années et demie de vives controverses.

Mais la société civile maintient la pression sur Bruxelles. Une quarantaine d'organisations de défense de la santé ou de l'environnement (Greenpeace, Les Amis de la Terre, Health and Environment Alliance, etc.), issues de quatorze Etats membres, ont lancé, mercredi 8 février, une initiative citoyenne européenne (ICE), afin d'obtenir l'interdiction de l'herbicide – principe actif du Roundup de Monsanto – et une réorientation de la politique communautaire en matière d'agriculture et de produits phytosanitaires (insecticides, fongicides, herbicides)...

«Opacité»

Mais son classement par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) comme «cancérogène probable pour l'homme», en mars 2015, en a fait un abcès de fixation. D'autant plus que le processus de ré-homologation du produit était alors en cours au niveau européen, concluant, à l'inverse du CIRC, au caractère probablement non cancérogène de la substance et proposant donc sa remise en selle en Europe...

«Le glyphosate a nourri la controverse parce que sa sûreté a été évaluée par les instances européennes à partir d'études industrielles secrètes», explique Martin Pigeon, chercheur à l'ONG Corporate Europe Observatory, participant à l'initiative citoyenne. Cette opacité favorise l'industrie et empêche de contrôler scientifiquement les décisions européennes en matière de sûreté de l'alimentation. Les pesticides ne devraient être évalués que sur des éléments de preuve scientifiques publiés.» Aux côtés de la demande d'interdiction du glyphosate sur le Vieux Continent, c'est l'une des trois principales requêtes portées par l'initiative...

Outre-Atlantique, les grandes manœuvres ont commencé avant l'élection de M. Trump. Les premières réunions du groupe d'experts assemblé par l'EPA ont déjà généré leur lot de polémiques.

Dans une lettre du 12 octobre 2016 révélée par l'association US Right To Know (USRTK) et adressée à l'EPA, CropLife America (le syndicat américain représentant les intérêts de l'agrochimie) demande ainsi que l'un des experts choisis par l'agence, l'épidémiologiste Peter Infante, soit démis de ses fonctions. Le syndicat met en cause la neutralité d'un autre scientifique du panel, le biostatisticien Kenneth Portier...

Aux Etats-Unis, la bataille ne se joue pas uniquement au niveau fédéral. Poursuivie par Monsanto pour avoir décidé de rendre obligatoire l'étiquetage des produits à base de glyphosate comme cause possible de cancer, l'agence de sécurité sanitaire de Californie (Office of Environmental Health Hazard Assessment) a obtenu gain de cause, le 27 janvier, devant la justice de l'Etat. Ce qui ne changera pas l'opinion des firmes agrochimiques, pour lesquelles le glyphosate est actuellement le désherbant le plus sûr du marché.

Le Monde, 10 février 2017

Cancers au travail: Bruxelles complice de l'industrie

Pour réviser sa directive sur la protection des travailleurs contre l'exposition aux substances cancérogènes, responsables chaque année de 100 000 décès, la Commission européenne s'appuie sur des experts majoritairement liés aux industriels.

Travailler à en mourir. Chaque année en Europe, 100 000 personnes meurent d'avoir été exposées à des produits qui leur ont causé un cancer tandis qu'elles exerçaient leur métier. Poumons, cavité nasale, vessie, prostate, larynx, maladie de Hodgkin, lymphomes, etc.: 100 000 cancers professionnels si bien documentés qu'ils sont dits «évitables». Pour réduire le risque au maximum, voire l'éliminer totalement, les employeurs sont tenus d'adapter les conditions de travail de leurs employés en fonction de normes appelées «valeurs limites d'exposition». Encore faut-il que ces normes, fixées substance par substance, soient suffisamment protectrices. Qui en décide?

Dans l'Union européenne (UE), la détermination de ces valeurs limites découle des recommandations d'un comité officiel largement inconnu, le Comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle (Scoel). Or la majorité de ses experts (15 sur 22) entretiennent des liens avec les secteurs industriels directement concernés par les substances soumises à leur évaluation. Des liens on ne peut plus étroits pour trois d'entre eux, directement employés par les groupes BASF (chimie) et Shell (pétrole et gaz).

Mais surtout, l'enquête du *Monde* démontre que c'est en toute connaissance de cause que la Commission européenne a choisi de confier à ces experts l'intégrité physique de plusieurs millions de travailleurs.

«Autorisation de tuer»

Si le sujet prend un relief particulier aujourd'hui, c'est parce que l'Union européenne a entrepris de réviser sa «directive sur la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérogènes ou mutagènes au travail». Le Parlement européen examinera mardi 28 février ses propositions. Elles concernent une quinzaine de substances: chlorure de vinyle, chrome hexavalent, différents types de fibres minérales (des isolants qui ont remplacé l'amiante et posent également question), poussières de bois, etc. Pas moins de 20 millions de personnes y sont exposées.

Mais les valeurs limites d'exposition proposées par la Commission sont «beaucoup trop élevées», déplore Laurent Vogel, juriste, chercheur à l'Institut syndical européen (ETUI), un centre de recherche et de formation de la Confédération européenne des syndicats. La valeur proposée pour le chrome hexavalent, par exemple, est vingt-cinq fois supérieure à celle appliquée en France.

Plus d'un million d'ouvriers européens sont exposés à cette substance qui provoque des cancers du poumon. «Des valeurs limites très élevées aboutissent à des désastres», dit M. Vogel. Les travailleurs ont l'illusion d'être protégés. Dans la pratique, ces valeurs limites se convertissent alors en une autorisation de tuer accordée aux entreprises.» Et ces valeurs limites dérivent toutes des avis émis par le Scoel, le comité d'experts européen...

«Il est indispensable d'avoir des experts qui ont une vraie expertise de terrain», assume la porte-parole de la Commission, justifiant la pertinence de confier les normes européennes de protection contre le cancer professionnel à des experts qui assistent les entreprises qui en sont à l'origine.

Le Monde, 25 février 2017

Roundup: ce que révèlent les «Monsanto Papers»

Le groupe soupçonnait depuis 1999 le potentiel mutagène du glyphosate, principe actif de son produit phare.

Rarement hasard du calendrier aura été plus embarrassant pour une agence d'expertise.

Dans le cadre d'une action intentée contre Monsanto, la justice fédérale américaine a déclassifié, jeudi 16 mars, plus de 250 pages de correspondance interne de la firme agrochimique, montrant que cette dernière s'inquiétait sérieusement, dès 1999, du potentiel mutagène du glyphosate, principe actif de son produit phare, le Roundup, et molécule phytosanitaire la plus utilisée au monde.

Or le 15 mars, à la veille de la publication de cette documentation confidentielle, l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) annonçait qu'elle ne considérait le glyphosate ni comme cancérigène ni même mutagène – c'est-à-dire capable d'engendrer des mutations génétiques. Pour Monsanto, l'affaire est cruciale: le Roundup est la pierre angulaire de son modèle économique, fondé sur la vente liée de ce pesticide et des cultures transgéniques capables de le tolérer.

Ces documents internes de la firme de Saint Louis (Missouri) ont été rendus publics dans le cadre d'une action collective portée devant une cour fédérale de Californie par plusieurs centaines de travailleurs agricoles touchés par un lymphome non hodgkinien (un cancer du sang). S'appuyant sur un avis rendu en mars 2015 par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), les plaignants attribuent leur maladie au contact prolongé avec l'herbicide commercialisé par Monsanto.

Les précédentes archives déclassifiées dans le cadre de cette affaire ont notamment montré que Monsanto avait bénéficié de connivences au sein de l'Agence de protection de l'environnement (EPA), chargée aux Etats-Unis d'évaluer la sûreté du glyphosate (*Le Monde* daté du 17 mars).

Cette fois, les courriels mis au jour racontent une autre histoire. En 1999, les cadres de Monsanto souhaitent faire appel aux services d'une autorité scientifique incontestable pour plaider la cause du glyphosate auprès des régulateurs européens. Tout l'enjeu est de les convaincre que le produit n'est pas génotoxique...

La firme de Saint Louis jette son dévolu sur James Parry, alors professeur à l'université de Swansea (Pays de Galles), l'un des papes de la génotoxicité – auteur de près de 300 publications. Mark Martens, alors directeur de la toxicologie de Monsanto pour l'Europe et l'Afrique, est chargé de coraquer le savant britannique et le faire accoucher d'un rapport sur le sujet. Hélas! James Parry semble n'avoir pas saisi les règles tacites de l'exercice. Au lieu de défendre le glyphosate en mobilisant ses connaissances, il fait valoir de sérieuses inquiétudes. Le rapport qu'il remet à Monsanto ne sera jamais rendu public ni transmis aux autorités de régulation.

Et pour cause: sur la base d'études alors récentes, écrit M. Parry, «je conclus que le gly-

phosate est un clastogène potentiel in vitro». Une substance «clastogène» est un mutagène capable de casser l'ADN et d'induire des aberrations chromosomiques. Sur la foi d'observations menées sur des cellules sanguines (lymphocytes) bovines et humaines, James Parry ajoute que «cette activité clastogénique [du glyphosate] pourrait se produire in vivo dans les cellules», à l'exception des cellules germinales (spermatozoïdes et ovocytes).

James Parry précise que le mécanisme en jeu serait la capacité du glyphosate à induire un «stress oxydatif» sur les cellules – c'est précisément ce processus qui sera identifié par le Centre international de recherche sur le cancer, dans sa monographie de mars 2015. Une monographie que Monsanto qualifiera immédiatement, dans un communiqué, de «science pourrie»...

Le Monde, 20 mars 2017

On ubérise bien les cabinets médicaux

Un fauteuil confortable, un stéthoscope connecté, un immense écran tactile et un logiciel de reconnaissance vocale toujours à l'écoute des conversations. En plein cœur de San Francisco, la start-up Forward tente d'inventer le cabinet médical du futur. «Un cabinet qui ressemble davantage à un Apple Store, lance Adrian Aoun, son fondateur et patron. Et qui apprend à vous connaître et devient meilleur avec le temps.»

«L'objectif, poursuit-il, c'est d'inverser le paradigme pour passer d'une médecine réactive à une médecine proactive.» Pour y parvenir, cet ancien de Google, où il supervisait les «projets spéciaux» auprès du directeur général Larry Page, mise sur le big data et l'intelligence artificielle. «Les médecins ont difficilement accès aux données de leurs patients. Ils ont besoin de meilleurs outils.»...

Mais Forward pourrait bien constituer une alternative meilleur marché pour les patients aux profils les moins risqués. Aux Etats-Unis, une assurance-santé coûte plusieurs centaines de dollars par mois. Les remboursements restent le plus souvent limités. Sans compter d'importantes franchises, parfois jusqu'à 5 000 dollars par an. «A plus grande échelle, nous allons pouvoir réduire ce prix», avance le patron de la start-up. Sans préciser le nombre de patients, il dit attirer toutes les catégories d'âge. Et des entreprises, qui fournissent ce service à leurs employés.

L'entrepreneur n'est pas le premier à se lancer à l'assaut de la santé. La start-up One Medical propose déjà un service sur abonnement (149 dollars par an), avec plus de 50 cabinets aux Etats-Unis. Si les consultations par téléphone ou vidéoconférence sont gratuites, les patients continuent de payer lorsqu'ils se rendent chez le médecin. A New York, Oscar, un assureur santé 2.0, a ouvert, fin 2016, un cabinet accessible gratuitement à ses clients.

L'intérêt dépasse le cadre des consultations. Depuis 2014, les start-up liées à la santé ont levé plus de 13 milliards de dollars aux Etats-Unis, selon les décomptes du fonds de capital-risque Rock Health. L'an passé, Human Longevity, qui veut créer la plus grande base de données sur le génome humain, a récolté 220 millions de dollars. Et Flatiron Health, qui conçoit des logiciels utilisés dans la lutte contre les cancers, a rassemblé 175 millions. «C'est un secteur en manque d'innovations que la technologie peut transformer en profondeur», explique M. Aoun.

Investisseurs de renom

L'activité ne semble pas trop souffrir des déboires de Theranos, très certainement le plus gros fiasco de ces dernières années dans la Silicon Valley. Cette start-up, un temps valorisée 9 milliards de dollars, prétendait révolutionner les analyses de sang. Mais les autorités américaines ont épinglé ses protocoles et la fiabilité de ses machines, sanctionnant sa fondatrice et ordonnant la fermeture de ses laboratoires. La société a depuis changé de cap, et licencié la plus grande partie de ses salariés.

Profitant de son réseau, Adrian Aoun a séduit un groupe d'investisseurs de renom, comme Eric Schmidt, le président d'Alphabet, la maison mère de Google, Marc Benioff, le fondateur et patron de Salesforce.com, ou encore les fonds Khosla Ventures et Founders Fund. Selon la presse américaine, Forward, qui compte une quarantaine d'employés, dont la moitié d'ingénieurs, aurait levé 30 millions de dollars. «Il nous faudra encore beaucoup plus d'argent», reconnaît son fondateur.

L'entrepreneur espère en effet ouvrir de nouveaux cabinets, d'abord aux Etats-Unis puis potentiellement à l'étranger, «et un hôpital dans les dix ans». «Nous voulons tout rebâtir de zéro», ajoute-t-il. Ses ambitions s'étendent des logiciels dopés à l'intelligence artificielle jusqu'aux instruments du médecin. Outre le scanner corporel, la société a, par exemple, conçu un outil infrarouge pour trouver les veines lors d'une prise de sang. Car, prophétise M. Aoun, «la technologie doit permettre de résoudre l'arbitrage entre la qualité des soins et leur coût».

Le Monde, 1^{er} Avril 2017

Big pharma faces costly setback in cancer fight

Investors lose billions as immunotherapies fall short of high expectations.

When Cary Parton pulled a back muscle playing golf four years ago, he hardly gave it a second thought. But after several fruitless trips to a chiropractor, a series of X-rays led to a grim discovery: Mr Parton was suffering from advanced lung cancer that had spread to his bones and organs. The tumour in his liver was the size of a fist.

He was given two rounds of chemotherapy, neither of them successful, at which point doctors told his wife he might be dead in six months. He was 59. «The big goal was to see my 60th birthday,» he recalls.

Then, in June 2013, Mr Parton enrolled in a trial at the nearby University of California, Los Angeles, where he received a new type of drug made by Merck & Co, the US pharmaceuticals group. The medicine, Keytruda, was a checkpoint inhibitor – a type of immunotherapy that removes brakes in the immune system to unleash the body as a weapon against cancer.

The drug saved his life. Before starting the treatment, Mr Parton had been virtually crippled by bone tumours that were pressing on his spine, causing multiple fractures. But by the time he celebrated his 60th in October 2013, he «felt pretty good». The following January he returned to work. Today his weekly exercise regime consists of three trips to the gym, several three-mile walks and a round of golf on Sunday. His tumours have shrunk by 95 per cent.

Since the first checkpoint inhibitors went on sale in late 2014, they have produced some remarkable results, helping even the sickest patients survive for months or years longer than might have been expected. Mr Parton is one of the lucky ones – despite all the enthusiasm, the drugs only benefit 20-30 per cent of cancer sufferers. «Immunotherapy is not a silver bullet,» says Bob Hugin, chairman of Celgene, the biotech company. «Checkpoint inhibitors only work in a minority of patients.»

Early hopes that pharmaceutical companies would be able quickly to raise response rates by combining the drugs with other medicines have not yet been borne out by large scientific studies. Now the leading makers of immunotherapies are racing to find a way of extending their benefits to a larger group of patients, while justifying the lofty valuations bestowed on them.

Pathways to progress

Recent events at Bristol-Myers Squibb, which helped pioneer checkpoint inhibitors, suggest progress will not be smooth. In August, the com-

pany dropped a bombshell when it revealed its checkpoint inhibitor, Opdivo, had flunked a large clinical trial, which concluded the medicine was less effective for untreated or «first-line» lung cancer patients than chemotherapy.

Patients taking Opdivo survived on average for four months before their tumours started to grow or spread, whereas those on chemotherapy – the poisonous cocktail of drugs that has been a mainstay of cancer treatment for decades – went for six months before their disease progressed. After sailing through every previous trial, most investors had expected Opdivo to succeed in the study. Mark Schoenebaum, a veteran pharmaceuticals analyst at Evercore ISI, the investment bank, described the failure as «the biggest clinical surprise of my career».

Bristol-Myers insisted it could recover by developing a combination medicine that paired Opdivo with Yervoy, an older, complementary therapy that releases a different brake in the immune system. The company told investors it might be able to seek rapid regulatory approval to use the combination in first-line lung cancer patients at some point this year, having been encouraged by the results of earlier scientific studies.

But last month the company upset investors again when it said it had «decided not to pursue an accelerated regulatory pathway» for the combination therapy following a review of clinical trial data. Its reluctance to share further details with analysts has left investors speculating as to what prompted such a swift change of heart.

In a statement this week to the Financial Times, Giovanni Caforio, Bristol-Myers' chief executive, said: «While acknowledging the competitive landscape continues to evolve, we believe the combination of Opdivo and Yervoy has the potential to play an important role in first-line lung cancer [treatment].»

Investors have been unnerved too by the actions of AstraZeneca, which is studying a combination of two immunotherapies that is very similar to the one being investigated by Bristol-Myers. Last month, the Anglo-Swedish drugmaker pushed back the completion date for its large lung cancer trial and altered the design. Some interpreted the move as a sign the company was losing faith in the virtues of twinning the two medicines. Shares in Bristol-Myers have fallen by as much as 30 per cent since August, while its market capitalisation has dropped by more than \$35bn to \$87bn over the same period.

The industry's choice

The company's travails reflect the unpredictability of drug development and the giddy excitement that can take hold on Wall Street in the early stages of a medical breakthrough.

Some analysts were predicting that Bristol-Myers would generate up to \$12bn of revenues from Opdivo by the end of the decade, as oncologists chose its immunotherapies rather than chemotherapy to treat the majority of lung cancer patients. They proffered such estimates even though there had been no large clinical trials showing the drug was better than existing treatments for most patients.

Since launching Opdivo in December 2014, Bristol-Myers has built a blockbuster drugs franchise, generating nearly \$3.8bn in sales last year. It secured regulatory approval to treat melanoma, before winning permission to use the medicine on a range of other cancers including Hodgkin lymphoma and those in the kidney, and head and neck.

But the main driver of revenues has been the rapid uptake among oncologists treating «second-line» lung cancer that has already been treated with chemotherapy, but which is no longer responding to the treatment.

The biggest prize is yet to come: the chance to usurp chemotherapy as the drug of choice for untreated first-line lung cancer patients, described by analysts at Leerink, an investment bank, as the «single largest market opportunity in oncology». The American Cancer Society says about 222,500 people will be diagnosed with lung cancer in the US this year, while about 156,000 will die from it. Only breast and prostate cancer are more common, although they kill far fewer people.

Bristol-Myers' hopes of dominating the first-line lung cancer market started to fade with the failure of the trial in August, and have dimmed further still since it dashed expectations for a quick approval of its combination therapy. Now some investors say they detect hubris in the company's strategy.

When the lung cancer trial failed, the company's subsequent conviction in the effectiveness of combining Opdivo with Yervoy gave false hope, say investors.

«Shareholders are angry – a ton of people loaded up on the shares [after the first trial failed],» says Brad Loncar, founder of the Loncar Cancer Immunotherapy exchange-traded fund, which holds shares in Bristol-Myers. «But in hindsight, they exuded too much confidence about having a plan to get out of the hole in a semi-near timeframe.»

Another investor says the company has been «ideologically dogmatic» about the benefits of combining two immunotherapy drugs.

Analysts suggest the fall in Bristol-Myers' value has turned it into a takeover target, most likely for Pfizer or Novartis. «Why doesn't Pfizer just buy Bristol-Myers today, given its floundering share price,» asked Timothy Anderson, an analyst at

Bernstein, in a recent note to investors, adding that he expected the drugmaker to bide its time. Investment bankers have started to chatter about such a takeover, according to one senior banker, who says Wall Street is salivating at the huge fees that would be earned by working on a transaction that has the potential to be the biggest pharma deal of all time.

Analysts say the biggest beneficiary will be Merck. «It is pretty amazing that the company that drove all the innovation is slowly becoming second fiddle,» says one large life sciences investor who holds shares in both companies. Whereas Bristol-Myers tested its drug in a broad group of lung cancer sufferers, Merck limited its trials to smaller subsets of patients that it thought would be most likely to respond. In doing so, Merck limited the size of its commercial opportunity, but also reduced the chance of flunking a large clinical study.

As a consequence, Merck's Keytruda has been approved to treat a group of first-line lung cancer patients who have tumours that contain high amounts of a protein known as PD-L1, which is thought to make them good candidates for checkpoint inhibitors. Merck could expand further into the first-line market if the US Food and Drug Administration approves the use of Keytruda in combination with chemotherapy. The

surprise submission in January was based on a study of 123 patients, which showed that the drugs shrank tumours in 55 per cent of patients versus 29 per cent for chemotherapy alone.

Seeking approval

The FDA often gives the nod to drugs based on limited data, especially when the patients who might benefit are very unwell. Analysts at Leerink believe an approval could help Keytruda generate \$3.8bn of sales this year, more than doubling its 2016 revenues, allowing Merck to narrow Bristol-Myers' lead.

Roche, the Swiss pharmaceuticals group, is also trialling its checkpoint inhibitor, Tecentriq, in combination with various types of chemotherapy in more than 2,400 patients and expects to publish data that might lead to an approval in the second half of this year.

However, it is unlikely that a single combination will provide a one-size-fits-all solution, according to Roger Perlmutter, Merck's top scientist. «What we are going to see is that different combinations will be more advantageous for different patients,» he says. «This is personalised medicine.»

Dr Perlmutter says that, in an 80-year-old patient who was already suffering from other illnesses, «the idea of giving them a very aggressive che-

motherapy regime in combination with Keytruda doesn't make a lot of sense», because of the side effects. «Whereas in a patient who is an otherwise vigorous 45-year-old stricken with malignancy who has no other medical problems, you're going to be a lot more aggressive.»

To that end, drug companies are running more than 800 clinical trials of combination drugs that include an immunotherapy, according to the Cancer Research Institute, testing the medicines alongside older treatments like radiotherapy as well as newer experimental compounds. It is impossible to predict which will work best, as evidenced by Bristol-Myers' travails.

Dr Perlmutter recounts a story from October, when senior scientists from Merck and Bristol-Myers ended up dining a few tables away from each other at a restaurant in Copenhagen, where they were attending a medical meeting. Merck's scientists had just unveiled their successful trial, whereas Bristol-Myers had just published the full details of its failed Opdivo study. «I went over to see them, and they were so pleased, so congratulatory,» he recalls. «I hope that when the shoe is on the other foot – as inevitably it will be – that I will be as gracious as they were.»

Financial Times, 10 February 2017

LYFE – LYMPHOMA FORUM OF EXCELLENCE

“What’s new in lymphoid neoplasias?”

The LyFE course is accredited by the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME)

The next LyFE course will take place in Bellinzona on January 26-28, 2018, starting mid-morning of Friday 26th.

Registration costs, accommodation, lunches and coffee breaks are covered.

Participants will have to cover only the travelling expenses and dinners.

For participants outside Switzerland, grants are available for the travelling expenses.



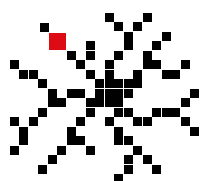
Since 2004, the Oncology Institute of Southern Switzerland (Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, IOSI) has organized a yearly course in which the latest knowledge in lymphoid neoplasias, including myelomas, is summarized. A particular feature of the course is that the program is based on discussions of cases: these will be the starting point for most lectures, which will mainly give an update on each specific topic.

Accepted participants: *on a first-come/first-served basis*

For further information and registration (deadline: **30th November 2017**), you may contact:

LyFE Secretariat
Ospedale San Giovanni
6500 Bellinzona, Switzerland
Tel. +41 (0)91 811 86 66
info@lymphomaforum.ch
www.lymphomaforum.ch

The course is supported by Educational Grants.



LYFE



Kommentar zum Artikel «Neue Substanzen zur Behandlung des rezidierten Multiplen Myeloms»

Tomas Skacel, Takeda Oncology, Cambridge, USA

Im Originalartikel «Neue Substanzen zur Behandlung des rezidierten Multiplen Myeloms» von Driessen et al. [1] wird auch auf die TOURMALINE-MM1 Studie mit Ixazomib eingegangen. Die folgenden drei Aussagen sollen an dieser Stelle kommentiert und richtig gestellt werden:

Die Autoren schreiben, dass in der finalen Analyse für das Gesamtkollektiv der Vergleich der Studienarme in der TOURMALINE-MM1-Studie nicht mehr statistisch signifikant ausfiel.

Mit «finaler Analyse» meinen die Autoren das mediane Follow-up nach ~23 Monaten und beziehen sich dabei auf das statistische FDA Gutachten [1, 3]. Diese Aussage ist nicht korrekt, da gemäss der Originalpublikation von Moreau et al. 2016 bei der ersten vordefinierten Interim Analyse nach einem medianen Follow-up von 14.7 Monaten die Resultate für das Progressions-freie Überleben (PFS) den vordefinierten O'Brien-Fleming Grenzwert überschritten haben und zeigten, dass Ixazomib mit einem signifikanten PFS Nutzen im Vergleich zum Placebo Regimen verbunden war (20.6 Monate für Ixazomib +len/dex vs. 14.7 Monate für Placebo +len/dex (HR=0.74, 95% CI, 0.59-0.94; p=0.01) [2]. Wenn der vordefinierte Grenzwert überschritten wird, ist die statistische Hypothese erreicht und es bedarf keiner weiteren Analysen. Deshalb war diese erste geplante Analyse, gemäss dem statistischen Plan und dem Grundsatz des gruppensequentiellen Designs, gleichzeitig auch die finale Analyse des PFS [2].

Die Studie wurde gemäss Studienprotokoll auf doppelblinde Weise weitergeführt. Die zweite Interim Analyse hatte primär das Ziel, das Gesamtüberleben und die Verträglichkeit zu analysieren. Gleichzeitig wurde eine explorative, nicht-inferentielle PFS Analyse durchgeführt, welche nicht zur Generierung von Schlussfolgerungen für die ganze Studie ausgelegt war [2]. Dabei zeigte sich, dass die medianen PFS-Ergebnisse im Ixazomib +len/dex-Arm beim medianen Follow-up nach 14.7 und ~23 Monaten vergleichbar waren [2]. Die statistische Signifikanz in der TOURMALINE-MM1 Studie führte zur Zulassung von Ixazomib durch Swissmedic, FDA, EMA und Japan, sowie sieben weiteren regulatorischen Behörden weltweit.

Die Autoren schreiben, dass retrospektive Subgruppenanalysen implizieren, dass ein Vorteil von Ixazomib möglicherweise nur bei den Patienten entstand, welche 2-3 Vorthapien (vs. 1 Vorthapie) erhalten

hatten, und beziehen sich mit dieser Aussage wiederum auf den statistischen FDA Report [1, 3].

Im statistischen Analyseplan der TOURMALINE-MM1 Studie wurde ein Subgruppenanalysenplan erstellt; allerdings war die Grösse der meisten Subgruppen nicht «powered», um einen Behandlungseffekt in den einzelnen Subgruppen zu detektieren; so auch die Subgruppe Patienten mit 1 vs. 2-3 Vorthapien. Damit ist die Subgruppenanalyse nur explorativ; das wird auch im statistischen FDA und CHMP Gutachten beschrieben [3].

Die Autoren schreiben, dass eine zuverlässige Schätzung der Grösse des zusätzlichen Effektes von Ixazomib in dieser Kombination daher derzeit noch nicht möglich ist [1].

Der primäre Endpunkt (PFS) wurde bereits nach einem medianen Follow-up von 14.7 Monaten erreicht. Dabei verlängerte Ixazomib+len/dex das mediane PFS um ~12 Monate für Patienten mit Hochrisikomerkmale* (HR=0.54) und um ~6 Monate für Patienten aus der Gesamtpopulation (HR=0.74) [2]. Diese signifikanten und klinisch relevanten Resultate spiegeln sich in der zugelassenen Indikation wieder [4].

Referenzen

1. Driessen et al. Neue Substanzen zur Behandlung des rezidierten Multiplen Myeloms. Schweizer Krebsbulletin 37: 48-52, 2017.
2. Moreau et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 374: 1621-1634, 2016.
3. U.S. Department of Health and Human Services, F, Center for Drug Evaluation and Research, Office of Translational Sciences, Office of Biostatistics, Statistical Review and Evaluation – Clinical Studies - Nintaro. 2015: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/208462Orig1s000StatR.pdf.
4. Fachinformation NINLARO unter www.swissmedicinfo.ch

* Hochrisikomerkmale: definiert als Patienten mit del(17p), t(4;14) und/oder t(14;16).

Korrespondenz:

Dr. med. Tomas Skacel, PhD
Global Brand Medical Head Ixazomib and Head of
Oncology GMA Medical Communications (interim)
Takeda Oncology, Cambridge, USA
tomas.skacel@takeda.com

Replik auf Leserbrief von T. Skacel

Christoph Driessen, Christian Merkle, Ulrich Mey, Thomas Pabst, Christoph Renner

In unserem Artikel fassen wir unter anderem unsere derzeitige Interpretation der Daten der TOURMALINE-MM1-Studie aus klinischer Sicht für den Kliniker zusammen.

Der Leserbrief macht auf den Unterschied zwischen einem formal-statistischen Studienresultat und unserer Interpretation dessen für die klinische Praxis aufmerksam: Die Tuormaline-Studie hat in der protokollgemässen Analyse des primären Studienendpunktes zum Zeitpunkt der ersten Interimanalyse einen statistisch signifikanten Vorteil im PFS zugunsten des Ixazomib-Armes beobachtet, wie in unserem Artikel ebenfalls beschrieben. Damit ist die Studie formal-statistisch oder «wissenschaftlich» eindeutig positiv, Ixazomib ist als «aktiv» zu werten und die Zulassung durch die FDA erfolgte auf dieser Grundlage.

Nachdem protokollgemäss zu einem späteren Zeitpunkt alle Ereignisse der Studie ausgewertet waren, zeigte sich weiterhin ein Vorteil für Ixazomib, der jedoch quantitativ kleiner ausfiel und die Signifikanzkriterien nicht mehr erfüllte. Statistisch-formal-wissenschaftlich ist dies nicht entscheidend, da die Studie den primären Endpunkt wie vordefiniert mit statistischer Signifikanz erreicht hat. Wir wissen also, dass die Zugabe von Ixazomib zum Zeitpunkt der ersten Interimanalyse einen nicht-zufälligen Vorteil im PFS bewirkt. Die Frage ist jedoch, was dies für Patienten in der klinischen Praxis bedeutet. Und wenn ein anderer Untersuchungszeitpunkt (immerhin mit «reiferen» Daten und mehr Ereignissen) der Studie nahelegt, dass der beobachtete Vorteil für die Ixazomib-haltige Therapie zu diesem Zeitpunkt deutlich kleiner ist und auch zufällig hätte zustande gekommen sein können, so ist es für den Kliniker eben schwer einzuschätzen, wie gross der Vorteil der zusätzlichen Gabe von Ixazomib in dieser Situation für den Patienten tatsächlich ist.

Im Original, dem statistischen review der FDA, liest sich dieser Sachverhalt so: «Although 1st interim analysis results of PFS per IRC crossed the pre-specified superiority boundary, the final analysis results of PFS were not statistically significant. Due to these issues, reliable estimate of the magnitude of treatment effect based on PFS could not be ascertained.»

Dies geben wir in unserem Artikel wieder in der Formulierung «Eine zuverlässige Schätzung der Grösse des zusätzlichen Effektes von Ixazomib in dieser Kombination ist daher derzeit noch nicht möglich.» Diese Interpretation vertreten wir unverändert.

Quelle: <https://assets.documentcloud.org/documents/3165068/NDA208462-0-Approval-Summary-Review.pdf>

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Christoph Driessen, Leitender Arzt
Fachbereich Onkologie/Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen
CH-9007 St. Gallen, christoph.driessen@kssg.ch

Zur Debatte über ärztliche Hilfe beim Suizid

Ludwig A. Minelli, Dignitas, Forch

Siehe: «Ärztliche Hilfe beim Freitod», SKB 37: 23-26, 2017

In allen Staaten der Europäischen Menschenrechts-Konvention (EMRK) hat jeder Mensch das Recht, selbst zu entscheiden, wann und wie sein Leben enden soll (Europäischer Gerichtshof für Menschenrechte, 20.01.2011, Haas gegen die Schweiz, Zif. 51). In Europa bestehen somit Grundfreiheit und Menschenrecht auf Selbstbestimmung über das eigene Lebensende und damit auch auf Suizid.

Wie kann ein Suizid bewerkstelligt werden? Dazu das deutsche Bundesverwaltungsgericht (BVerwG 3 C 19.15, 2.3.2017): «Daraus kann sich im extremen Einzelfall ergeben, dass der Staat den Zugang zu einem Betäubungsmittel nicht verwehren darf, das dem Patienten eine würdige und schmerzlose Selbsttötung ermöglicht.»

Franco Cavalli ist zuzustimmen: Dieses Recht bedarf der Ergänzung. Ein Mensch, der nicht mehr in der Lage ist, sein Leben selber zu beenden, darf nicht diskriminiert werden. Menschen, die an Demenz leiden, dies aber nicht bis zum bitteren Ende erleben wollen, müssen dazu heute zu früh Suizidhilfe beanspruchen. Sie verlieren lange vor ihrem natürlichen Ende ihre Urteilsfähigkeit – die Voraussetzung für Suizidhilfe.

Frank Mathwig, deutscher evangelischer Theologe, «Ethiker» im Schweiz. Evangelischen Kirchenbund und Mitglied der «Nationalen Ethikkommission» (NEK), hat sich noch nie die Mühe gemacht, die Praxis der Beihilfe zum Suizid, wie sie in der Schweiz von Dignitas und Exit in Zusammenarbeit mit Ärzten seit vielen Jahren ermöglicht wird, kennenzulernen. Ihm entgeht die suizidpräventive Wirkung dieser Tätigkeit. Er argumentiert deutsch-kirchlich-rigoros. Nun will er gar noch uns Schweizern verbieten, in dieser Debatte einzelne konkrete Schicksale zu zeigen: «Persönliche Lebensschicksale, Konflikte, moralische Überzeugungen und Entscheidungen haben darin (gemeint: Diskussion über Suizidhilfe) nichts zu suchen», sagt er.

Er bezeichnet als «entscheidende Frage», «was Politik und Gesellschaft dafür tun, damit Menschen auch in existenziellen Notlagen noch Hoffnung und Vertrauen in ihr Leben haben können». Da stören dann eben persönliche Krankheits- oder Unfallsituationen, bei denen weder Politik noch Gesellschaft wieder Hoffnung und Vertrauen schaffen können: Wer hoch querschnittgelähmt ist und Tag und Nacht maschinell beatmet werden muss, vollständig auf Pflege Dritter angewiesen ist, dem darf nicht vorgeworfen werden, er störe die Gesellschaft, wenn er einer solchen Qual die Nicht-Mehr-Existenz vorzieht.

Korrespondenz:

Ludwig A. Minelli
Hans-Roelli-Strasse 14, Postfach 17, CH-8127 Forch
ludwig.a.minelli@gmx.ch



INTERNATIONAL MEETING OF
THE EUROPEAN SOCIETY OF
GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY (ESGO)

NOVEMBER 04-07, 2017 | VIENNA, AUSTRIA

European Gynaecological Oncology Congress 2017

Save the date



VIENNA, AUSTRIA
2017

SCIENTIFIC PROGRAMME HIGHLIGHTS:

- Keynote Lectures:
 - Josef Penninger: RANKL – bones, sex and breast cancer
 - Christian Marth: Why are we failing to cure ovarian cancer?
- Endometrial Cancer in Young Women: New Challenges
- Updates on Rare Gynaecological Cancers
- Hot topics in Fertility Sparing Management
- Imaging in the diagnosis and management of gynaecologic cancers
- Guidelines in Cervical Cancer and Vulvar Cancer
- Immunotherapy in Gynaecological Oncology

Abstract submission deadline:

May 2, 2017

Early registration deadline:

July 12, 2017



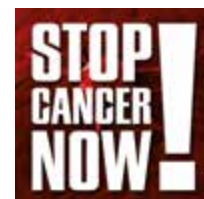
www.esgo.org



The European Voice of Gynaecological Oncology



WORLD ONCOLOGY FORUM®



Stop Cancer Now!

Cancer and Global Health: From Research to Policy

19-21 October 2017 • Lugano, Switzerland

Chair:

Franco Cavalli

Scientific Committee:

Alexander M.M. Eggermont • Mary Gospodarowicz • You-Lin Qiao
Richard Sullivan • Edward Trimble • Chris Wild • Paul Workman

Further information available at: www.eso.net

In collaboration with:



Editorial partner:



Gerechter Zugang zu Krebsmedikamenten

Jakob R. Passweg, Präsident der Krebsliga Schweiz; Thomas Cerny, Präsident Krebsforschung Schweiz

Krebsbetroffene in der Schweiz müssen gleichberechtigten Zugang zu der bestmöglichen Behandlung haben. In einem Land mit einem hochentwickelten Gesundheitssystem sollte das selbstverständlich sein. Doch leider sieht die Realität anders aus: Wenn Medikamente ausserhalb ihrer Zulassung zum Einsatz kommen, entscheidet die Krankenkasse, ob sie die oft überlebenswichtige Behandlung vergütet. Für Ärzte und Betroffene ist dies eine unhaltbare und ungerechte Situation. Ab Mitte 2017 steht ihnen eine Fachstelle der Krebsliga Schweiz unterstützend zur Verfügung.

Gemäss Krankenversicherungsgesetz werden Medikamente aus der Grundversicherung vergütet, wenn sie von Swissmedic zugelassen und vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) in die sogenannte Spezialitätenliste aufgenommen worden sind. In der Verordnung über die Krankenversicherung (Art. 71a-d KVV) ist zudem geregelt, dass ausnahmsweise auch Behandlungen ausserhalb der Zulassung – sogenannte Off-Label¹ – von der Grundversicherung vergütet werden müssen. Dies aber nur, wenn strenge Kriterien erfüllt sind:

- Es handelt sich um eine Behandlung einer Krankheit, die für die versicherte Person tödlich verlaufen oder schwere und chronische gesundheitliche Beeinträchtigungen nach sich ziehen kann.
- Es ist ein hoher therapeutischer Nutzen zu erwarten.
- Es sind keine anderen wirksamen, zugelassenen Behandlungsmethoden verfügbar.

Insbesondere bei seltenen Krankheiten und im Bereich der Onkologie werden Medikamente häufig ausserhalb des Zulassungsbereichs verwendet: Rund ein Drittel aller erwachsenen Krebsbetroffenen sowie fast alle Kinder mit Krebs werden im Off-Label-Use behandelt.

Die behandelnden Ärztinnen und Ärzte müssen in diesen Fällen ein Kostengutsprachege such an die Krankenversicherer richten. Es obliegt dem Krankenversicherer, solche Fälle zu beurteilen. Er entscheidet letztendlich, ob und zu welchem Betrag eine Behandlung vergütet wird. Gemäss KVV legt der Versicherer in Absprache mit dem entsprechenden Pharmaunternehmen die Höhe der Vergütung fest. Sie muss «in einem angemessenen Verhältnis zum therapeutischen Nutzen der Behandlung» stehen. Werden sich Versicherer und Pharmaunternehmen bei der Preisdiskussion nicht einig, wird die Kostenübernahme abgelehnt. Das heisst, die Kosten gehen zu Lasten des Patienten. Die Kostengutsprachege such und allfällige Wiedererwägungsgesuche sind für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte mit einem grossen Aufwand verbunden – den Ärzten geht wertvolle Zeit verloren, die sie nicht bei ihren Patientinnen und Patienten verbringen.

In der Schweiz gibt es über 50 Krankenversicherer, die unterschiedliche und mitunter wenig taugliche Nutzenbewertungsmodelle einsetzen. Störend ist auch die Tatsache, dass Vertrauensärztinnen und -ärzte den Versicherern uneinheitliche Empfehlungen abgeben – und dass diese Empfehlungen für die Versicherer nicht verbindlich sind. Die Krebsliga stellt ausserdem fest, dass sich die Pharmaunternehmen zu wenig und ebenfalls uneinheitlich an den Kosten beteiligen. So kommt es dazu, dass vergleichbare Fälle unterschiedlich vergütet werden: Dieselbe Krebsbehandlung wird beim Patienten A bewilligt, beim Patienten B aber abgelehnt. Die heutige Situation ist also von einer versteckten Rationierung geprägt: Wenn Behandlungen willkürlich abgelehnt oder aufgrund des grossen bürokratischen Aufwands gar nicht erst beantragt werden, führt dies zu einer ungerechten Ungleichbehandlung. Diese willkürliche Vergütungspraxis lässt sich heute mit Daten nicht belegen. Ab Mai müssen die Krankenversicherer allerdings dem Bundesamt für Gesundheit für drei

1. Off-Label sind Behandlungen mit Medikamenten, die in dieser Indikation (noch) nicht von der Arzneimittelbehörde Swissmedic zugelassen oder (noch) nicht auf der Spezialitätenliste des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) aufgenommen sind.

Jahre Angaben zu Kostengutsprachen und -ablehnungen liefern. Auch die Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SGMO) hat angefangen, Ablehnungen von Kostenübernahmegesuchen zu sammeln, um diese anschliessend auszuwerten.

Schon 2013 hat eine von der Krebsliga Schweiz in Auftrag gegebene Studie vom Forschungs- und Beratungsbüro INFRAS² gezeigt, dass die Behandlung mit Medikamenten ausserhalb ihrer Zulassung weit verbreitet ist und dass die dabei entstehenden Kosten nicht einheitlich vergütet werden. Onkologen stellen fest, dass die Zahl der abgelehnten Fälle in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat und damit zu rechnen ist, dass die Zahl der Off-Label-Use-Fälle in Zukunft weiter steigen wird. Gründe dafür sind unter anderem die rasante medizinische Entwicklung und der Trend zur personalisierten Medizin im Krebsbereich.

Die Krebsliga Schweiz fordert klarere Regeln: Ein kompetentes, unabhängiges Expertengremium soll den therapeutischen Nutzen einer Off-Label-Behandlung im onkologischen und onko-hämatologischen Bereich einheitlich und nachvollziehbar beurteilen. Die Vergütung (in Abhängigkeit des therapeutischen Nutzens) muss allgemeingültig und zeitgerecht festgelegt werden. Zudem muss klar sein, wie stark sich Versicherer sowie Pharmaunternehmen an der Vergütung beteiligen. Der Patientin oder dem Patienten dürfen dabei keine Kosten aufgebürdet

werden. In diesem Zusammenhang sind innovative Vergütungssysteme zu prüfen, wie beispielsweise ein «Pay for performance»-Modell.

Bis ein allfälliges neues System Wirklichkeit wird, bleibt die Krebsliga Schweiz am Ball. Sie hat beschlossen, ab Mitte 2017 eine neue Fachstelle zu gründen. Das Ziel ist, Fachpersonen und Betroffene im Bereich Off-Label-Use, insbesondere im Hinblick auf Kostengutsprache gesuche, zu unterstützen. Eine Krebsdiagnose ist eine schwere Diagnose, Betroffene dürfen nicht zusätzlich mit finanzieller Unsicherheit belastet werden. Das Prinzip der Gleichbehandlung und Zugangsgerechtigkeit muss gewährleistet sein. Die Krebsliga setzt sich weiterhin für einen sicheren und gerechten Zugang zu wirksamen Krebsmedikamenten für alle ein.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Jakob R. Passweg
Präsident der Krebsliga Schweiz und Chefarzt
Hämatologie Universitätsklinik Basel
jakob.passweg@usb.ch

Prof. Dr. med. Thomas Cerny
Präsident Krebsforschung Schweiz und Chefarzt
Onkologie/Hämatologie Kantonsspital St.Gallen
thomas.cerny@kssg.ch

2. Die Studie ist publiziert auf der Website der Krebsliga Schweiz unter <https://www.krebsliga.ch/forschung/eigene-studien>

Herausforderung Wissenstransfer

«Politische Entscheidungsprozesse sind zunehmend evidenzbasiert»
(Ziel des NSK-Projekts 7.3 Wissenstransfer in Praxis und Politik).

Philippe Groux
Gesamtprojektleiter Nationale Strategie gegen Krebs

Die Nationale Strategie gegen Krebs (NSK) definiert 28 Ziele auf der Projektebene. Das 28. Ziel ist mit fünf Wörtern sehr kurz und beinhaltet trotzdem eine der grössten Herausforderungen der NSK: Wie kann die rasch wachsende Evidenz in der Onkologie, auch die der 14 anderen NSK-Projekte, so in das politische Geschehen einfließen, dass die politischen Entscheidungsprozesse zunehmend evidenzbasiert sind?

Das Beispiel Lungenkrebs zeigt, wie komplex die Fragestellung ist. Lungenkrebs ist stark mit Tabakkonsum assoziiert, aber nicht nur auf den Konsum von Tabak zurückzuführen. Wie muss der Wissenstransfer ausgerichtet sein, damit die Behörden und die Politik ihre Tabakpolitik auf die Evidenz in der Prävention abstützen? Lungenkrebs wird meistens spät, in einem fortgeschrittenen oder metastasierenden Stadium diagnostiziert. Wie stellt man sicher, dass Behörden und Politik eine Entscheidungsgrundlage haben, ob Früherkennungsmassnahmen bekannt sind und welchen Nutzen sie haben? Innert zehn Jahren hat sich die Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkrebses (NSCLC) grundlegend verändert. Noch vor zehn Jahren wurde die Lebenserwartung eines metastasierenden NSCLC praktisch nicht von der Therapiewahl beeinflusst – alle Optionen waren in etwa gleich gut, respektive gleich schlecht. Die Fortschritte in der Molekularbiologie und in der Immunonkologie führen heute dazu, dass eine Minderheit der Patienten ihren metastasierenden NSCLC zehn Jahre und mehr überleben können. Dies löst neue Herausforderungen an die medizinische Versorgung aus. Wie soll eine kantonale Gesundheitsdirektion die Versorgung planen, wenn Veränderungen in diesem Ausmass innert nur zehn Jahren möglich sind?

Eine Projektgruppe aus Informationsproduzenten (Bundesamt für Statistik, Krebsregister, Krebsliga usw.) und Informationsempfängern (Bundesamt für Gesundheit, Parlamentarier, Gesundheitsdirektorenkonferenz) erarbeitet mit der Hilfe von Kommunikationsspezialisten einen Massnahmenplan. «Wie fliesst die standardisierte Bestimmung von immunhistochemischen Expressionsprofilen in eine entscheidungsrelevante Grundlage für ein Behördenmitglied oder eine Parlamentarierin ein?» ist eine alles andere als triviale Frage. Behördenmitglieder und Parlamentarier verwenden unterschiedliche Quellen, um sich zu informieren. Die NSK hat die Quellen der nationalen und kantonalen Parlamentarier im Rahmen einer online-Befragung ermittelt. Die Resultate stehen auf der Homepage www.nsk-krebsstrategie.ch zur Verfügung.

Wissenstransfer ist nicht nur Informationstransfer. Informationen in Wissen umwandeln erfordert Wissensmanagement. Wissensmanagement ist die methodische Einflussnahme auf die Wissensbasis. Unter der Wissensbasis werden alle Daten und Informationen, alles Wissen und alle Fähigkeiten verstanden, die zur Lösung einer Aufgabe zur Verfügung stehen. Einen Beitrag dazu können Informationssysteme leisten, indem sie die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter kommunikativ vernetzen und Informationen bereitstellen und bewahren.

Die Nationale Strategie gegen Krebs strebt an, dass die verfügbaren Daten in der Politik insbesondere bei der Versorgungsplanung eingesetzt werden.

Dr. Philippe Groux, MPH, Gesamtprojektleiter Nationale Strategie gegen Krebs, philippe.groux@nsk-krebsstrategie.ch

Radiotherapy for oligo-metastatic NSCLC

Matthias Guckenberger, Direktor Klinik für Radioonkologie, UniversitätsSpital Zürich

Despite the term «oligo-metastasis» has been introduced only in 1995 [1] and revised in 2011 [2] by Hellman and Weichselbaum, the concept of local treatment with curative intent in a situation of limited metastatic disease has been successfully practiced for many decades. However, recent pre-clinical and clinical research have substantially improved our understanding of oligo-metastasis as a distinct stage of disease, which has been evaluated in randomized trials and is recognized in multi-disciplinary guidelines. In the following, definitions, clinical evidence and current research in this exciting field is summarized and discussed. A case example is given in **Figure 1**.

Definition of oligo-metastases

Most clinical studies defined oligo-metastasis purely based on metastatic tumor load: a limited number of metastases (usually maximum 3 - 5) in a limited number of organs (usually maximum 1 - 2). Many studies have confirmed that a lower metastatic tumor volume is associated with improved overall survival (OS). However, long-term OS is achieved in patients with higher tumor load as well indi-

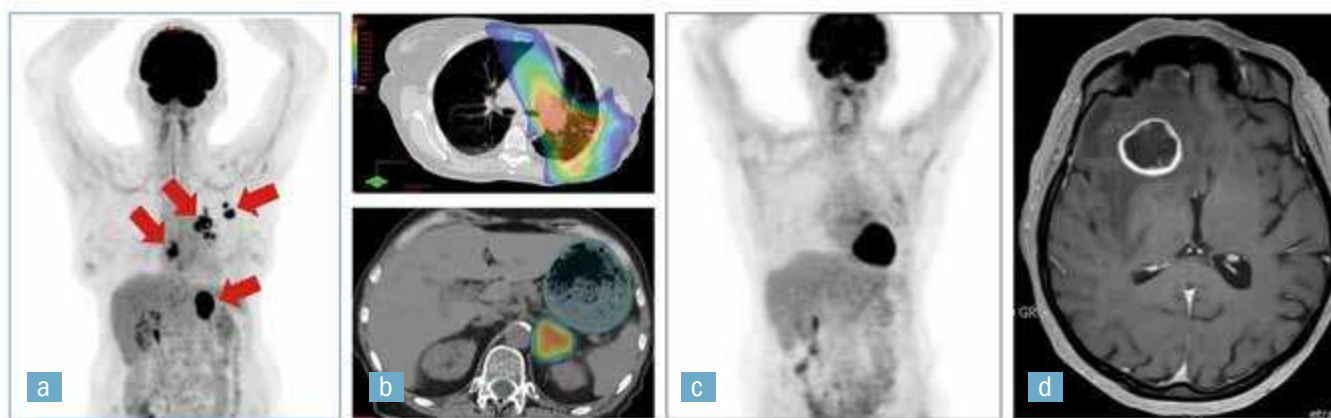
cating that the number of imaging-based metastases independently from the primary cancer and independently from other clinical and biological criteria is not sufficient for precise identification of patients, which will benefit from a local intervention.

Furthermore, the terminology of oligo-metastasis is frequently over- and mis-used: the identification of «few metastases» represents several very different stages of disease (**Figure 2**) with very different prognosis and goals of the local intervention. The immediate goal of local metastasis ablation maybe cure in meta-chronous oligo-metastasis and maybe to delay the switch of systemic treatment in oligo-progressive disease. Many early studies did not differentiate between these clinical scenarios making their interpretation very difficult.

Evidence supporting the value of radiotherapy in oligo-metastatic NSCLC

The highest level of evidence is available for oligo-metastatic brain metastases [3]. Patients with 1-3 brain metastases and good performance status were randomized

Figure 1.



- a) PD of oligo-metastatic NSCLC, adenocarcinoma w/o activating driver mutation;
- b) Induction chemotherapy followed by radical radiotherapy;
- c) 3 months follow-up with complete response;
- d) Development of brain metastases at 16 months after PD, extracranial still no evidence of disease.

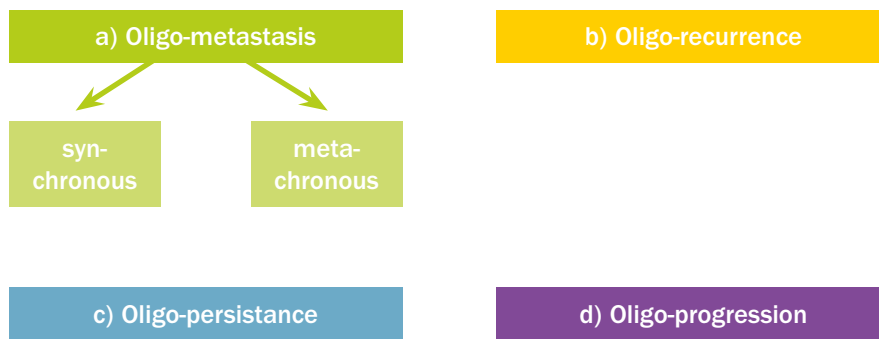


Figure 2.
a) Newly developed metastatic disease;
b) Metastatic disease recurrence;
c) Un-responsive subclones / lesions during systemic Tx;
d) Resistance development of subclones / lesions during systemic Tx.

between whole brain irradiation only (palliative non-radical treatment) and whole brain irradiation plus radical radiosurgery: of 333 randomized patients, the primary was lung cancer in almost $\frac{2}{3}$. Local ablative radiosurgery significantly improved overall survival by about 2 months in the good-prognosis patients with RPA class 1.

De Ruyscher et al. conducted a prospective phase II trial of radical radiotherapy in patients with synchronous oligo-metastatic NSCLC [4]. About $\frac{3}{4}$ of patients suffered from loco-regional stage IIIA and IIIB disease and >85% of the patients had a solitary metastasis. Median OS in 39 patients was 13.5 months and median progression free survival (PFS) was 12.1 months. These results appear similar to stage-matched results in patients without metastatic disease supporting the local radical approach.

Gomez et al. reported a randomized phase II trial in oligo-metastatic (mostly synchronous) NSCLC [5]: patients were randomized between systemic treatment only and systemic treatment followed by local consolidative therapy. Patients had predominantly adenocarcinoma, the nodal status was N2/N3 in the majority of the patients and >60% of the patients had one solitary non-regional metastasis. The study was terminated early after randomisation of 49 patients by the Data Safety Monitoring Committee: at a median follow-up time of 12.4 months, the median PFS was 3.9 months versus 11.9 months after systemic treatment only and additional local consolidative treatment, respectively. Most importantly, the local treatment – containing some form of radiotherapy in 96% of all patients – changed the systemic progression pattern: median time to development of new metastases was prolonged from 5.7 to 11.9 months. Adverse events were similar between groups, with no grade 4 adverse events or deaths due to treatment.

A large meta-analysis of 757 oligometastatic NSCLC patients reported a 5a OS rate of 29.4% and the timing of metastatic disease (synchronous vs. metachronous) and intrathoracic nodal status were key determinants of long-term survival [6]. Surgery was the most frequent local treatment modality for the primary tumor (84%) and oligometastases (62%). A recent multi-institutional analysis of 907 patients treated with stereotactic body radio-

therapy (SBRT) for pulmonary oligo-metastasis (about 1/3 with NSCLC) reported 5a OS ranging between 24% and 38% [7], which appears not different to results achieved in surgical cohorts [8].

Consequently, current guidelines (ESMO 2016; NCCN v5.2017) do recognize the oligo-metastatic state. Whereas the NCCN guideline already recommends a radical local treatment approach, the ESMO guideline is more conservative and recommends treatment within prospective trials. However, the latest data of Gomez et al. were not available for both guidelines, yet.

The optimal local intervention to treat oligo-metastatic disease

Local treatment of oligo-metastasis has its longest tradition in colorectal cancer and resection of liver metastases has achieved long-term survival, longer than expected in metastatic disease [9]. However, the true value of surgery compared to a treatment strategy without local treatment has never been proven in randomized controlled trials and many patients are technically unresectable or medically inoperable. Consequently, there is a need for minimally invasive or even non-invasive local treatment methodologies. This is especially important because many patients develop progressive disease after «successful» local treatment of oligo-metastasis and therefore may require multiple local interventions.

Recently, the CLOCC study reported improved long-term OS after radiofrequency ablation (RFA) with chemotherapy of unresectable colorectal liver metastases compared to chemotherapy alone [10]. Retrospective comparisons did not observe differences in local tumor control between RFA and surgical resection [11]. Similarly, stereotactic body radiotherapy (SBRT) can today achieve excellent local tumor control targeting metastases at virtually all anatomical locations (lung, liver, bones, lymph nodes, adrenal). The efficacy of SBRT has been shown to be independent from the primary tumor site [12, 13]: metastases of so-called radio-resistant histology can be effectively controlled if sufficiently high radiation doses are applied. Consequently, retrospective comparisons did not observe differences in local metastasis control, disease progression

and OS between surgery and SBRT as local treatment in oligo-metastatic NSCLC [14].

SBRT has several unique strengths making it highly suitable for treatment of oligo-metastatic disease: SBRT is delivered non-invasively in one or few outpatient treatment sessions; SBRT achieves high rates of local tumor control with low rates of toxicity; SBRT allows simultaneous treatment of metastases at different anatomical compartments e.g. lung and liver. Finally, SBRT can be delivered without the need or risk for interruption of systemic treatments [15], which is of particular importance in e.g. oncogene addicted NSCLC under TKI treatment: even short discontinuation of TKI treatment by a few days bears a very high risk of disease flare [16].

The observations of similar outcome achieved with different local ablative treatments has led to the development of the so-called «toolbox» concept for treatment of colorectal liver metastases in the current ESMO guideline [17]: different local ablative treatment options have distinct pros and cons but may achieve similar oncological outcome if sufficient expertise is available at the treating institution. Current guidelines (ESMO 2016; NCCN v5.2017) support the use of high-dose radiotherapy and especially SBRT in oligo-metastatic NSCLC. NCCN guidelines recommend treatment of the primary according to the cM0 algorithms and SBRT is described as «typical» treatment modality together with surgery for the oligo-metastatic sites. Similarly, ESMO guidelines state SBRT and surgery as standard local treatment options in oligo-metastatic NSCLC.

Consequently, SBRT has been the most frequently used local treatment modality in a prospective trial about oligo-metastatic NSCLC: 96% of all patients received some form of radiotherapy and 60% were treated with SBRT while only 4% were treated with surgery alone [5].

Optimization of radical treatment in oligo-metastatic NSCLC

Despite aggressive local treatment of all visible tumors – the loco-regional primary cancer and all metastases – most patients will develop progressive disease: Gomez et al. [5] and De Ruysscher et al. [4] reported that the progression pattern is distant, with 16/19 and 31/33 of the recurrences located outside the initially involved and locally treated tumor sites.

Several strategies are currently pursued to improve outcome in oligo-metastatic disease. As the definition of oligo-metastasis is currently based on the number of metastatic lesions, only, the accuracy of staging is of utmost importance. A large multi-institutional study reported improved OS in FDG-PET staged oligo-metastatic lung disease compared to patients without FDG-PET staging [18]: two-year OS was 64.8% compared to 52.6%

suggesting that FDG-PET staging should be a mandatory component to select the right patients for radical local treatment.

Several patients and tumor characteristics are well established prognostic factors after the use of various local treatment modalities for oligo-metastatic disease at various locations: patients undergoing resection of colorectal liver metastases [9], resection of lung metastases of various cancers [19, 20], radiofrequency ablation (RFA) of lung metastases [21], resection or SBRT for NSCLC metastases [6] and RFA of colorectal liver metastases [22]. Despite substantial variability between the individual studies, four common prognostic categories for improved OS can be extracted: (1) young age; (2) good performance status; (3) slowly progressing cancer; (4) low overall tumor burden. We have recently reported a nomogram to estimate OS in oligo-metastatic lung disease treated with radical SBRT: the nomogram achieves differentiation between poor two-year OS of 20% and excellent two-year OS of 80% [7]. However, the predictive value of the nomogram remains to be evaluated.

Ideally, patient selection for radical treatment would not only be based on clinical and radiological criteria but also include biomarkers differentiating between patients with truly oligo-metastatic disease and patients with a systemic disease. However, limited research is currently available in this field and both prospective and independent validation are required [23, 24].

Finally, radical local treatment needs to be integrated into multi-modality treatment strategies: considering the high risk of systemic disease progression after local treatment of oligo-metastases, more effective systemic treatment strategies are urgently needed. First studies are evaluating the combination of SBRT and immunotherapy for oligo-metastatic NSCLC (NCT02086721): SBRT is considered as especially promising because of the synergistic effects of high dose radiotherapy and immunotherapy [25, 26].

In conclusion, high dose radiotherapy and SBRT in particular achieve long-term overall survival in appropriately selected patients with oligo-metastatic NSCLC. The favorable toxicity profile of SBRT will foster its integration into multi-modality treatment concepts and especially the combination with immunotherapy appears highly promising.

References:

1. Hellman S and Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 13: 8-10, 1995.
2. Weichselbaum RR and Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol* 8: 378-382, 2011.
3. Andrews DW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 363: 1665-1672, 2004.

4. De Ruyscher D, et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). *J Thorac Oncol* 7: 1547-1555, 2012.
5. Gomez DR, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 17: 1672-1682, 2016.
6. Ashworth AB, et al. An Individual Patient Data Metaanalysis of Outcomes and Prognostic Factors After Treatment of Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 15: 346-355, 2014.
7. Tanadini-Lang S, et al. Nomogram based overall survival prediction in stereotactic body radiotherapy for oligo-metastatic lung disease. *Radiother Oncol* 2017 [Epub ahead of print].
8. Pastorino U, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113: 37-49, 1997.
9. Fong Y, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 230: 309-318; discussion 318-321, 1999.
10. Ruers T, et al. Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM): Long-term survival results of a randomized phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC). *J Clin Oncol* 33: suppl; abstr 3501, 2015.
11. Tanis E, et al. Local recurrence rates after radiofrequency ablation or resection of colorectal liver metastases. Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer #40004 and #40983. *Eur J Cancer* 50: 912-919, 2014.
12. Guckenberger M, et al. Local tumor control probability modeling of primary and secondary lung tumors in stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol* 118: 485-491, 2016.
13. Klement RJ, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligo-metastatic liver disease - Influence of pre-treatment chemotherapy and histology on local tumor control. *Radiother Oncol* 2017 [Epub ahead of print].
14. Widder J, et al. Pulmonary oligometastases: metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? *Radiother Oncol* 107: 409-413, 2013.
15. Kroeze SG, et al. Toxicity of concurrent stereotactic radiotherapy and targeted therapy or immunotherapy: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 53: 25-37, 2017.
16. Chaft JE, et al. Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design. *Clin Cancer Res* 17: 6298-6303, 2011.
17. Van Cutsem E, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 27: 1386-1422, 2016.
18. Rieber J, et al. Influence of Institutional Experience and Technological Advances on Outcome of Stereotactic Body Radiation Therapy for Oligometastatic Lung Disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016 [Epub ahead of print].
19. Friedel G, et al. [Resection of lung metastases: long-term results and prognostic analysis based on 5206 cases--the International Registry of Lung Metastases]. *Zentralbl Chir* 124: 96-103, 1999.
20. Casiraghi M, et al. A 10-year single-center experience on 708 lung metastasectomies: the evidence of the «international registry of lung metastases». *J Thorac Oncol* 6: 1373-1378, 2011.
21. de Baere T, et al. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases. *Ann Oncol* 26: 987-991, 2015.
22. Agcaoglu O, et al. Complementary use of resection and radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases: an analysis of 395 patients. *World J Surg* 37: 1333-1339, 2013.
23. Lussier YA, et al. MicroRNA expression characterizes oligometastasis(es). *PLoS One* 6: e28650, 2011.
24. Wong AC, et al. Clinical and molecular markers of long-term survival after oligometastasis-directed stereotactic body radiotherapy (SBRT). *Cancer* 122: 2242-2250, 2016.
25. Twyman-Saint Victor C, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature* 520: 373-377, 2015.
26. Bernstein MB, et al. Immunotherapy and stereotactic ablative radiotherapy (ISABR): a curative approach? *Nat Rev Clin Oncol* 13: 516-524, 2016.

Korrespondenz:

Prof. Dr. Matthias Guckenberger, MD
 Department of Radiation Oncology
 University Hospital Zurich (USZ)
 Rämistrasse 100
 CH-8091 Zurich
 matthias.guckenberger@usz.ch

Lokale Behandlungsmethoden beim Oligometastatischen Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinom

Martin Früh¹, Christoph Jakob Ackermann¹

¹ Klinik für Onkologie und Hämatologie Kantonsspital St. Gallen

Trotz maßgeblichen Fortschritten in der Behandlung des metastasierten Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), bleibt die Prognose im metastasierten Stadium weiterhin ungünstig. Eine platin-haltige Kombinationstherapie stellt die Standardbehandlung für die überwiegende Mehrheit der Patienten dar. Die Ansprechrate mit dieser Behandlung beträgt etwa 30% bei einer medianen Überlebenszeit von lediglich 8-10 Monaten [1]. Traditionell wird beim Auftreten von Metastasen solider Tumoren von einem palliativen Krankheitsstadium ausgegangen [2]. Der Begriff der Oligometastasierung wird in der Literatur unterschiedlich gebraucht. Üblicherweise liegt eine Oligometastasierung bei ≤ 5 Metastasen vor [3, 4]. Die Hypothese einer Metastasierung in Etappen mit einem intermediären «oligometastatischen Stadium», bestehend aus einer limitierten Zahl an Metastasen, wurde in den 90-er Jahren aufgestellt [4]. Sie impliziert, dass Patienten mit Oligometastasen von einer lokoregionären Therapie in potentiell kurativer Intention profitieren können. Die Inzidenz der Oligometastasierung steigt durch häufigere und engmaschigere Nachsorgeuntersuchungen mit präziseren diagnostischen Methoden [5]. In einer neueren Studie mit 186 Patienten mit NSCLC wiesen 26% weniger als 5 Metastasen auf [6].

Die Prognose von Patienten mit oligometastatischer Erkrankung hängt stark von der zugrundeliegenden Tumorerkrankung ab. Beim hellzelligen Nierenzellkarzinom konnte beispielsweise in einer retrospektiven Untersuchung von 887 Patienten ein 5-Jahresüberleben von 74% nach kompletter pulmonaler Metastasektomie gezeigt werden [7]. Demgegenüber wiesen Patienten mit NSCLC in kleineren Serien nach lokaler Therapie von 1-5 Metastasen in unterschiedlichen Organen 2- und 5-Jahresüberlebensraten von lediglich 22%-38% bzw. 12% auf [8, 9]. Bei Patienten mit metastasiertem NSCLC ist die Prognose zudem auch von der Lokalisation der Metastase abhängig. Die vielversprechendsten Daten aus unkontrollierten Studien liegen uns bei jeweils solitären Lungen-, Hirn- oder Nebennierenmetastasen vor. Möglicherweise kann ein kleiner Prozentsatz dieser Patienten mit einer aggressiven lokalen Therapie des Primärtumors und der solitären Metastase sogar als langfristig «geheilt» be-

trachtet werden, wie wir selbst an einem grösseren retrospektiven Patientenkollektiv von Patienten mit resezierten Hirnmetastasen gezeigt haben [10]. Bei einer solitären Lungenmetastase sollte prinzipiell immer auch an die Möglichkeit eines Zweitkarzinoms der Lunge gedacht werden. Bei einer solitären Nebennierenmetastase wurde mit lokaler Behandlung des Primärtumors und der solitären Metastase ein 5-Jahresüberleben von 25% beobachtet [11]. Sämtliche dieser spezifischen Situationen haben auch in internationale Guidelines Eingang gefunden. Diese empfehlen radikale lokale Therapien, falls nicht gleichzeitig ein mediastinaler Lymphknotenbefall vorliegt [12]. Die nachfolgende Diskussion klammert diese speziellen Situationen aus, in welchen in streng selektierten Patienten aufgrund in der Literatur beschriebenen Langzeitüberlebens ein aggressives lokales Vorgehen gerechtfertigt ist. Die Durchführung von randomisierten Studien in diesem Patientengut wird zudem kaum möglich sein. Daten, wie sie bei solitären Hirn- und Nebennierenmetastasen vorliegen, müssen in anderen Lokalisationen noch generiert werden, insbesondere bezüglich langfristiger Tumorkontrolle.

Eine weitere «spezielle» Gruppe stellen Patienten mit onkogen-abhängigen Tumoren und Oligoprogression unter Behandlung mit Tyrosinkinase Inhibitoren (TKI) dar. Für Subgruppen dieser Patienten, welche sequentiell mit zwei verschiedenen TKI behandelt wurden, konnten Überlebensraten von 49 bis sogar 55 Monate gezeigt werden [13, 14]. Es wurde nachgewiesen, dass die TKI Behandlung nach lokaler Therapie teilweise mehr als 12 Monate über die Progression hinaus weitergeführt werden konnte, was auch aus palliativ-supportiver Sicht insofern vorteilhaft ist, da länger auf den Einsatz einer toxischen Chemotherapie verzichtet werden kann [15, 16]. Abbildung 1 zeigt das Beispiel einer Patientin, bei der sich 5 Jahre nach Beginn einer ALK-TKI Behandlung und stereotaktischer Radiotherapie einer singulär progredienten Lungenmetastase aktuell noch immer eine anhaltende Remission zeigt. In diesem Patientengut erscheint im Falle einer Oligoprogression die Evaluation einer aggressiven lokalen Behandlung auch ohne das Vorliegen randomisierter Studien ebenfalls als sinnvoll.

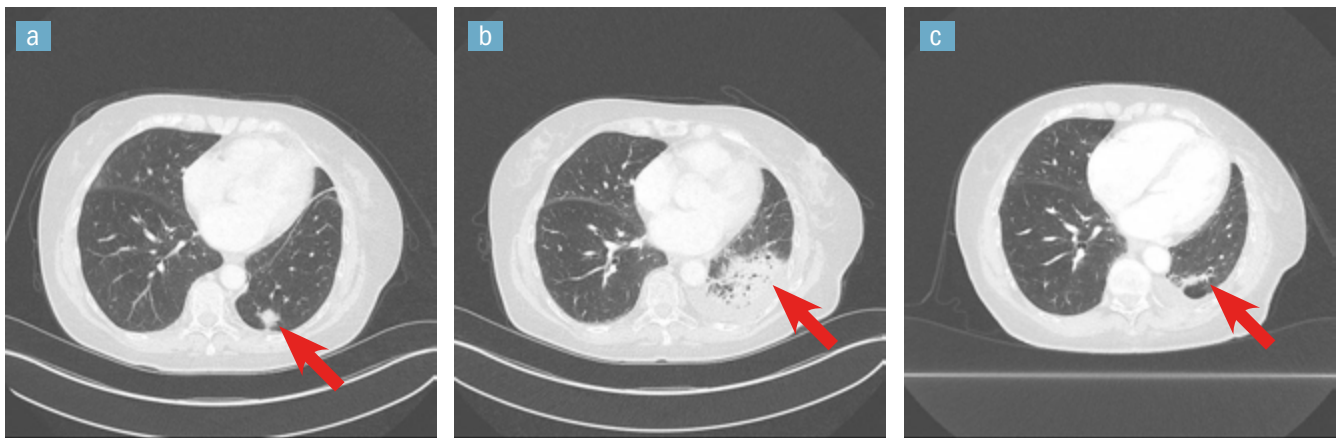


Abbildung 1.

Bild a-c: Solitäre Metastase eines ALK (Anaplastische Lymphomkinase) positiven nichtkleinzelligen Bronchuskarzinoms vor stereotaktischer Bestrahlung (a), 4 Monate nach stereotaktischer Bestrahlung mit Strahlenpneumonitis (b) und 3 Jahre und 10 Monate nach stereotaktischer Bestrahlung als bindegewebige Narbe (c).

Für alle anderen Patienten, welche unter dem Begriff «oligometastatisch» zusammengefasst werden, können keine entsprechende Empfehlungen abgegeben werden. Allgemein basiert die Empfehlung einer aggressiven lokalen Behandlung dieser Patienten auf Behandlungsergebnissen von mehrheitlich retrospektiven und wenigen prospektiven Kohorten sowie Fallserien selektionierter Patienten mit solitären Metastasen in Organen wie Hirn, Nebenniere oder Knochen [9, 11, 17-21]. Retrospektive Studien haben viele Limitationen. Insbesondere besteht ein Selektionsbias mit der Auswahl von prognostisch günstigeren, meist jüngeren Patienten in besserem Allgemeinzustand verglichen mit Patienten, welche möglicherweise nicht genug fit waren und gar nicht lange genug gelebt haben, um eine aggressive lokale Behandlung erhalten zu können. Zudem fließen jeweils nicht alle prognostischen Faktoren in die Überlebensanalysen ein. Faktoren, welche über eine aggressive lokale Therapie entscheiden, hängen nicht nur von der Krankheitsprogression ab, sondern auch davon, ob der Patient Chemotherapie toleriert, Komorbiditäten aufweist aber auch von logistischen Faktoren und Präferenzen des Patienten bzw. des behandelnden Arztes. Der in retrospektiven Serien beobachtete Überlebensvorteil der lokal aggressiv behandelten Patienten könnte also eher die Folge von einer indolent verlaufenden, weniger aggressiven Erkrankung sein, als ein eigentlicher Behandlungserfolg. Eine bessere Prognose heisst nicht zwangsläufig, dass eine aggressivere Therapie zwingend von Nutzen ist. So zeigte beispielsweise eine ältere retrospektive Studie von Luketich et al. bei 14 Patienten eine 10-Jahres Überlebensrate von 85%, was am ehesten im Rahmen der hochselektionierten Patientengruppe zu werten ist [22]. Retrospektive Studien können uns nur Hinweise geben,

bei welchen Patienten allenfalls eine aggressivere lokale Therapie Sinn macht, beispielsweise bei Patienten mit geringer Tumormasse, metachroner Metastasierung, Abwesenheit eines mediastinalen Befalls oder gutem Allgemeinzustand. Definitive Antworten für einen klinischen Benefit von Lokalmassnahmen in der oligometastasierten Situation geben jedoch ausschliesslich prospektive Studien. Obwohl chirurgisch als auch insbesondere radioonkologisch in den letzten Jahren immer bessere minimalinvasivere bzw. das umliegende Gewebe besser schonende Techniken entwickelt wurden, birgt jede Intervention auch das Risiko von Komplikationen. Was relativ einfach machbar ist, rechtfertigt dementsprechend noch nicht, dass man es auch machen soll, ganz abgesehen von den zusätzlich entstehenden Kosten einer lokalen Behandlung.

Die neue TNM Klassifikation der Lungentumoren (8. Version) nimmt erstmals den Begriff «oligometastasierte Erkrankung» auf und trägt somit der Tatsache Rechnung, dass diese Patienten eine andere Prognose aufweisen [23]. In der neuen Klassifikation wurden Fernmetastasen aufgrund der unterschiedlichen Prognosen in zwei Kategorien eingeteilt: M1b entspricht einer Metastase in einem Organ [(a) Hirn, (b) Leber, (c) Knochen, (d) entfernt gelegener Lymphknoten/Haut/Peritoneum und (e) Nebenniere] versus M1c, was multiplen Metastasen in einem oder mehreren Organen entspricht. M1a bleiben weiterhin die Patienten mit Metastasen, welche auf den Thorax beschränkt sind. Diese Einteilung basiert erstmals auf prospektiven Studien bei Patienten mit oligometastasierter Erkrankung [8, 11]. Eine neue Stagingklassifikation impliziert jedoch nicht automatisch, wie diese Patienten behandelt werden müssen. De Ruysscher et al. berichtet in einer der ersten prospektiven Studien über 39 Patienten mit 1 bis maximal 5 Oli-

gometastasen. Die Patienten wurden operativ oder radiotherapeutisch behandelt, wobei das mittlere Überleben lediglich 13.6 Monate betrug [8]! Nur sechs Patienten waren nach 2 Jahren progressionsfrei. Diese Studie zeigt ganz offensichtlich, dass die Patientenselektion, d.h. die Identifikation der Patienten, welche von einer radikalen lokalen Therapie profitieren, vollständig unklar ist. Ob eine aggressive lokale Therapie das Überleben im Vergleich zu reiner Systemtherapie oder Observation beeinflusst, bleibt völlig unklar. Die Schwierigkeit besteht in einer adäquaten Einschätzung der Prognose von Patienten mit Oligometastasierung. Bis anhin fehlen uns diesbezüglich etablierte, prognostische Scores. Neben klinischen Charakteristika werden hier auch molekulare prognostische Parameter wie z.B. zirkulierende microRNAs oder zirkulierende Tumorzellen diskutiert. Molekulare mikroRNAs (kleine Ribonukleinsäuren aus 19-22 Nukleotiden) scheinen via Regulation der Genexpression einen Einfluss auf das metastatische Ausbreitungspotential eines Tumors zu haben, indem sie Proliferationsmechanismen entweder aktivieren oder inhibieren. Untersuchungen zeigen, dass sich mikroRNA-Expressionsmuster in oligometastasierenden Tumoren im Vergleich zu polymetastasierenden deutlich unterscheiden [24, 25]. Allenfalls kann in Zukunft die mikroRNA-Sequenzierung helfen, das Metastasierungsmuster von Tumoren zu antizipieren. Weitere tumorbiologische Faktoren wie die Histologie oder zirkulierende Tumorzellen müssten in einen zukünftigen Score einbezogen und prospektiv evaluiert werden [26-28].

Um indolente Erkrankungen mit besserer Prognose versus dem Nutzen einer radikalen lokalen Behandlung diskriminieren zu können, sind randomisierte Studien unabdingbar. Eine kürzlich publizierte randomisierte multizentrische amerikanische Phase 2 Studie untersuchte Patienten mit NSCLC mit weniger als vier Metastasen, die nach einer Erstlinientherapie bestehend aus einer Chemotherapie oder einem EGFR- oder ALK-Inhibitor nicht progredient waren. Die Patienten wurden entweder in den investigativen Arm mit lokaler Konsolidationsbehandlung (Operation oder RT) plus oder minus Erhaltungstherapie (sofern zugelassen) oder den Kontrollarm mit alleiniger systemischer Erhaltungstherapie (sofern zugelassen) randomisiert [29]. Die Studie wurde nach 49 behandelten Patienten, bei geplanten 74 Patienten, vorzeitig beendet bei deutlichem Vorteil des medianen progressionsfreien Überlebens von 11.9 versus 3.9 Monaten zugunsten der Gruppe mit lokaler Konsolidationstherapie bei insgesamt guter Verträglichkeit und ohne Auftreten von Grad 4 oder 5 Toxizitäten. Eine interessante, wenn auch explorative Beobachtung war, dass die Zeit bis zum Auftreten neuer Metastasen in der Gruppe mit der lokalen Therapie signifikant länger war (11.9 Monate vs. 5.7 Monate, $p=0.049$), was ein Hinweis dafür sein könnte, dass Metastasen aus Metastasen originieren könnten oder eine

lokale Behandlung eine antineoplastische Immunantwort hervorrufen könnte (Abscopal Effekt). Aufgrund dieser Studie erscheint das Konzept einer konsolidierenden lokalen Behandlung bei diesen Patienten interessant. Die Autoren kommen jedoch selbst korrekterweise in ihren Konklusionen zum Schluss, dass es sich um einen Therapieansatz handelt, welcher weiter in einer randomisierten Phase 3 Studie geprüft werden muss, um ihn in Zukunft allenfalls als Standard deklarieren zu können. Insbesondere wurde in dieser Studie der individuelle Nutzen bezüglich Lebensqualität bzw. Symptomkontrolle durch die lokale Behandlung nicht geprüft. Entsprechend bleibt unklar, ob mit der frühen aggressiven Lokalbehandlung lediglich klinisch unbedeutende radiologische Befunde therapiert wurden, von denen die Patienten weder symptomatisch waren noch es möglicherweise je geworden wären. Aktuell laufende prospektive Studien wie die randomisierte «Stereotactic Ablative Radiotherapy for Comprehensive Treatment of Oligometastatic Tumors»-Studie (SABR-COMET, NCT01446744), die einarmige «Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Prostate Cancer»-Studie (NCT02206334) und die einarmige «Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients with Stage IV Oncogene-Driven Non-small Cell Lung Cancer Receiving Selected Targeted Therapy»-Studie (NCT02314364) werden hoffentlich weitere Informationen liefern.

Zusammenfassend erscheint eine aggressive lokale Therapie in selektierten Patienten mit solitären Hirn-, Lungen oder Nebennierenmetastasen sinnvoll. Ferner scheint eine Lokalthherapie bei Patienten mit onkogen-abhängigen Tumoren und Oligoprogression unter TKI zu einer Verlängerung der Behandlungsdauer mit dem entsprechenden TKI und somit zu einer Postponierung künftiger Therapielinien zu führen. In allen anderen klinischen Situationen, insbesondere beim Vorliegen von mehr als einer Metastase, ist der Einschluss in eine prospektive, wenn möglich randomisierte Studie prioritär. Außerhalb eines Studiensettings sollte beim NSCLC eine Systemtherapie einer aggressiven lokalen Therapie vorgezogen werden. Der Nachweis einer bedeutsamen Verbesserung des krebspezifischen Überlebens durch aggressive lokale Behandlungen in der Situation einer Oligometastasierung beim NSCLC steht aus.

Referenzen:

1. Cancer Facts and Figures 2016. American Cancer Society, Atlanta, USA, 2016.
2. Badakhshi H. Oligometastases in solid tumors. *Tumordiagnosis and Therapy* 33: 73-75, 2012.
3. Weichselbaum RR and Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol* 8: 378-382, 2011.

4. Hellman S and Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 13: 8-10, 1995.
5. Palma DA, Salama JK, Lo SS, et al. The oligometastatic state - separating truth from wishful thinking. *Nat Rev Clin Oncol* 11: 549-57, 2014.
6. Parikh RB, Cronin AM, Kozono DE, et al. Definitive primary therapy in patients presenting with oligometastatic non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89: 880-887, 2014.
7. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* 117: 2873-2882, 2011.
8. De Ruysscher D, Wanders R, van Baardwijk A, et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). *J Thorac Oncol* 7: 1547-1555, 2012.
9. Griffioen GH, Toguri D, Dahele M, et al. Radical treatment of synchronous oligometastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC): patient outcomes and prognostic factors. *Lung Cancer* 82: 95-102, 2013.
10. Putora PM, Ess S, Panje C, et al. Prognostic significance of histology after resection of brain metastases and whole brain radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Clin Exp Metastasis* 32: 143-149, 2015.
11. Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol* 26: 1142-1147, 2008.
12. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 14: 255-264, 2016.
13. Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, et al. EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Cancer Res* 22: 4585-4593, 2016.
14. Kostenko A, Michels SYF, and Jana Fassunke J. Survival following implementation of next-generation sequencing in routine diagnostics of advanced lung cancer: Results of the German Network Genomic Medicine. *J Clin Oncol; Suppl*: abstr 9085, 2016.
15. Gan GN, Weickhardt AJ, Scheier B, et al. Stereotactic radiation therapy can safely and durably control sites of extra-central nervous system oligoprogressive disease in anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer patients receiving crizotinib. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88: 892-898, 2014.
16. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 7: 1807-1814, 2012.
17. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest* 119: 1469-1475, 2001.
18. Congedo MT, Cesario A, Lococo F, et al. Surgery for oligometastatic non-small cell lung cancer: long-term results from a single center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 144: 444-452, 2012.
19. Gray PJ, Mak RH, Yeap BY, et al. Aggressive therapy for patients with non-small cell lung carcinoma and synchronous brain-only oligometastatic disease is associated with long-term survival. *Lung Cancer* 85: 239-244, 2014.
20. Tonnies M, Pfannschmidt J, Bauer TT, et al. Metastasectomy for synchronous solitary non-small cell lung cancer metastases. *Ann Thorac Surg* 98: 249-256, 2014.
21. Downey RJ, Ng KK, Kris MG, et al. A phase II trial of chemotherapy and surgery for non-small cell lung cancer patients with a synchronous solitary metastasis. *Lung Cancer* 38: 193-197, 2002.
22. Lukerich JD, Martini N, Ginsberg RJ, et al. Successful treatment of solitary extracranial metastases from non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 60: 1609-1611, 1995.
23. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, 3rd, Goldstraw P, Rami-Porta R, International Association for Study of Lung Cancer S, Prognostic Factors Committee ABM, and Participating I. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 10: 1515-1522, 2015.
24. Uppal A, Ferguson MK, Posner MC, et al. Towards a molecular basis of oligometastatic disease: potential role of micro-RNAs. *Clin Exp Metastasis* 31: 735-748, 2014.
25. Lussier YA, Xing HR, Salama JK, et al. MicroRNA expression characterizes oligometastasis(es). *PLoS One* 6: e28650, 2011.
26. Milano MT, Katz AW, Zhang H, and Okunieff P. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83: 878-886, 2012.
27. Salama JK, Hasselle MD, Chmura SJ, et al. Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: final report of a dose escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease. *Cancer* 118: 2962-2970, 2012.
28. Salama JK and Chmura SJ. The role of surgery and ablative radiotherapy in oligometastatic breast cancer. *Semin Oncol* 41: 790-797, 2014.
29. Gomez DR, Blumenschein GR, Jr., Lee JJ, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 17: 1672-1682, 2016.

Korrespondenz:

PD Dr. Martin Früh
Klinik für Onkologie und Hämatologie
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstrasse 95
CH-9007 St. Gallen
martin.fruh@kssg.ch

How Immunotherapy is Changing the Face of Non-Small Cell Lung Cancer Therapy

Stefan Zimmermann, Clinique de médecine, Hémato-oncologie
Hôpital cantonal Fribourg (HFR)

For decades, various approaches intended to activate the immune system to enhance endogenous tumour responses have been pursued, with vastly unsuccessful results: indeed, no demonstrable clinical benefit could be elicited from active immunotherapeutic strategies such as cancer vaccines against lung cancer (1-3). On the other hand, passive approaches such as adoptive transfer of tumour-specific T cells have proved the concept that immunotherapy carries the potential to eradicate established metastatic cancer. Yet, the natural balance between the immune system and cancer is tolerance, in which cancer cells are considered «self». In recent years, a series of molecules that maintain this tolerance, known as immune checkpoints, have stepped into the limelight. Their role is to restrain a potentially over-exuberant immune reaction, and their modulation through monoclonal antibodies (mAb) has been found to be sufficient to cause tumour regression. The first successes of antibodies targeting cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) in the treatment of advanced melanoma, eventually leading to the regulatory approval of ipilimumab in 2011, have not been reproduced in monotherapy in the lung cancer setting, but have introduced the concept that some patients will experience durable disease control, a seemingly «plateau»-ing survival curve at approximately 20% (4). Fast-forward a few years, and antibodies targeting the immune checkpoints programmed cell-death 1 (PD-1) and programmed cell-death ligand 1 (PD-L1) have demonstrated clinical activity in more than 15 cancer types, including melanoma, renal cell carcinoma, bladder cancer, head and neck cancer, Hodgkin lymphoma, and more. But their perhaps broadest development and application has been seen in the field of non-small cell lung cancer (NSCLC). It has been barely 7 years since the first in-human dose-escalation study of nivolumab was published (5), but as of today anti-PD1 mAb nivolumab, pembrolizumab, and anti-PD-L1 mAb atezolizumab have all demonstrated an improvement in overall survival as salvage therapy after standard platinum doublet chemotherapy, and have been firmly established as standard second-line therapy, improving on standard chemotherapy in both efficacy and tolerance in all patient subgroups (6-9). The survival effect is best

captured by landmark survival analyses over time, showing a continuously increasing benefit over chemotherapy, and 3-year survival rates of around 20% (10). Importantly, treatment-related adverse events are very significantly fewer and less severe than what patients experience with standard chemotherapy, and their quality of life is markedly improved (11). Interestingly, both better response rates and survival were achieved in patients with a smoking history, as well as in patients whose tumour or tumour infiltrating immune cells express PD-L1.

These successes in later lines of therapy have now trickled down to the first-line setting for patients with NSCLC having high PD-L1 expression, where pembrolizumab prolongs survival, increases response rates, while causing significantly less treatment adverse events than standard platinum based doublet chemotherapy (12). While this marks a major shift in practice for this minority of patients, a broader benefit of immunotherapy early in the course of the disease seems more than likely, and is expected to be demonstrated in combination strategies, either with other immune-oncology drugs, or in combination with chemotherapy. Multiple phase III studies including KEYNOTE 189 (NCT02578680), KEYNOTE 407 (NCT02775435), IMpower 130 (NCT02367781), IMpower 131 (NCT02367794) and IMpower 150 (NCT02366143) are currently comparing the combination of chemotherapy and immune checkpoint inhibitors to standard of care chemotherapy in first-line. While CTLA-4 modulation in monotherapy has proven disappointing in the NSCLC setting, the future role of ipilimumab and tremelimumab will primarily reside in combination regimens, and multiple phase III studies are comparing the combination of anti-CTLA-4 and anti-PD1/PD-L1 to standard of care chemotherapy in first-line, including Checkmate 227 (NCT02477826), NEPTUNE (NCT02542293) and MYSTIC (NCT02453282). Results from a first phase 1 trial of first-line nivolumab and ipilimumab combination show an astonishing 92% response rate in high PD-L1 expressors and 57% in PD-L1 positive patients, and one-year overall survival of 100% in high PD-L1 expressors and 87% in PD-L1 positive patients, well over historical controls with chemotherapy of even

chemo-immunotherapy combinations (13). In barely a decade of clinical development, immune-checkpoint inhibitors will have utterly modified the landscape of palliative systemic therapy for most NSCLC patients, replacing second-line chemotherapy, in some instances front-line chemotherapy, and raising hope for long-term disease control in a disease hallmarked by a 5-year survival rate of less than 5% (14). Beyond advanced disease, there remains an obvious need to improve on present adjuvant and neoadjuvant strategies. Several double blind placebo controlled adjuvant trials are ongoing, including NCT02273375 and PEARLS (NCT02504372) as well as unmasked trials such as the ANVIL study (NCT02595944). Several trials are evaluating the incorporation of checkpoint inhibition in neoadjuvant strategies, including the SAKK 16/14 (NCT02572843) and PRINCEPS (NCT02994576) in resectable locally advanced stages, and further in early stages I and II (NCT02818920, NCT02938624, NCT03030131). The safety and efficacy of combinations with definitive radiotherapy or radiochemotherapy in unresectable stages is also being actively investigated, including by the NICOLAS study (NCT02434081).

The pace of development has left vast territories uncharted. The role of immune-checkpoint inhibitors for the therapy of so-called oncogene-addicted tumours such as EGFR mutations or ALK rearrangements remains to be defined. These molecularly defined subsets, the most prevalent of them associated with less smoking history and lower mutational load as well as lesser PD-L1 expression derive a consistently lower benefit from immune checkpoint inhibition monotherapy. Combinations have yielded both early successes in clinical activity and tolerability (erlotinib and atezolizumab) and failures (osimertinib and durvalumab) (15, 16). The applicability of current algorithms to the 10% of patients presenting with brain metastases at baseline and the 30% later during their disease is mostly unknown, as these patients have either been excluded from clinical trials or have undergone local therapy with documented disease stabilisation. Early data suggest that similar durable responses are seen in the brain as seen systemically, and support the use of immune-checkpoint inhibitors alone or in combination with focal therapy such as stereotactic radiosurgery (17). How this applies to larger, symptomatic brain metastases, to leptomeningeal disease, and to oncogene-addicted tumours with high cumulative incidence of brain disease such as ALK rearranged tumours is largely undocumented. Also excluded from all clinical trials were patients with significant pre-existing autoimmune disease. Early data suggest that anti-PD1 agents induce frequent autoimmune disorder flares, but that these are often mild, easily managed and do not necessitate discontinuation of therapy (18).

The greatest challenge and most urgent next step will be to enhance the antitumor effect through appropriate patient selection, and rational combination strategies. As response rates with monotherapy linger around 20% in an unselected patient population, the identification of a proper predictive biomarker is a crucial mandate. The first biomarkers to be explored were immunological, including the presence tumour lymphocytic infiltrate, and in particular high densities of antigen experienced CD8+ cytolytic T cells have been broadly and strongly associated with a favourable prognosis across tumour types, including NSCLC (19, 20). Going beyond quantifying and phenotyping tumour infiltrating lymphocytes, current biomarker investigation is rather focussing on molecular determinants of tumour defence mechanisms, such as PD-L1 expression which has emerged as a less-than-perfect biomarker for anti-PD1/PD-L1 therapy in NSCLC. Plagued by analytical pitfalls, dynamic in time, heterogeneous in space, immunohistochemistry for PD-L1 on tumour and/or tumour infiltrating immune cells still remains for the time being the strongest predictor of response in NSCLC. Because of a multiplicity of assays, a cross-industry initiative termed the Blueprint Working Group is striving to establish assay comparability to facilitate testing and optimizing therapy selection (21). At the present time, it should be noted that PD-L1 expression can be used to prioritize treatment sequencing (i.e. first-line therapy for high expressors), but is unfit as an absolute selection criterion because of lower but finite response rate and clinical benefit over standard therapy in pre-treated patients despite PD-L1 negativity. Possibly more promising are genetic biomarkers such as tumor mutational burden (TMB). Comparison across tumor types shows high response rates to anti-PD1/PD-L1 monotherapy in cancers with the highest median mutational loads (melanoma, NSCLC, squamous head and neck cancer, bladder cancer), and little response in cancer types with low median mutational loads (pancreatic cancer, prostate cancer) (22). It should be noted however that within tumor types, there is a wide range of mutational density, reaching a 2 fold-log. Retrospective analyses evaluating TMB and clinical benefit with PD-1 inhibitor therapy suggest strong predictive associations (23). This reinforces the concept of multifactorial determinants of clinical response, including CD8+ T cell density, PD-L1 expression, mutational load, and more, all functionally interrelated. The future might well belong to multifactorial biomarker panels that incorporate these factors, rather than any individual marker alone. Indeed, the term «cancer immunogram» has now been coined (24). Fortunately, improvements in exome sequencing and multiplex immunohistochemistry and the requisite bioinformatics make comprehensive immunophenotyping an achievable goal.

Moving beyond PD1/PD-L1 and CTLA-4, the toolbox is rapidly expanding. Additional checkpoint receptors and ligands are being targeted with inhibitory antibodies (LAG3, TIM3, KIR, NKG2a) or immune stimulatory molecules (OX40, GITR), or small molecule inhibitors (IDO1). Other modalities under investigation include chemokines (anti-CEA-IL2v), «connecting» bi-specific antibodies, oncolytic viruses, as well as cell therapies including TILs, engineered T-cells including CAR T-cells, dendritic cell vaccines and more. These approaches carry new promise but also a much greater complexity, and herald the development of dedicated immune-oncology units.

Overall, immunotherapy has durably changed lung cancer care and is likely to become the backbone of cancer therapy in the near future. The potential for cure, by turning cancer into a chronic disease or by eradication of the disease, is now a prospect. While much remains to be elucidated, most importantly rational combination strategies, the prospects for NSCLC patients have never looked as good as today.

References:

1. Vansteenkiste JF, Cho BC, Vanakesa T, et al. Efficacy of the MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small-cell lung cancer (MAGRIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17: 822-835, 2016.
2. Mitchell P, Thatcher N, Socinski MA, et al. Tecemotide in unresectable stage III non-small-cell lung cancer in the phase III START study: updated overall survival and biomarker analyses. *Ann Oncol* 26: 1134-1142, 2015.
3. Giaccone G, Bazhenova LA, Nemunaitis J, et al. A phase III study of belagenpumatucel-L, an allogeneic tumour cell vaccine, as maintenance therapy for non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 51: 2321-2329, 2015.
4. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 33: 1889-1894, 2015.
5. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 28: 3167-3175, 2010.
6. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 373:123-135, 2015.
7. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 373: 1627-1639, 2015.
8. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 387: 1540-1550, 2016.
9. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 389: 255-265, 2017.
10. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 33: 2004-2012, 2015.
11. Horn L BJ, Reck M, et al. Phase 3, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) vs docetaxel (DOC) in advanced non-squamous (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC): Subgroup analyses and patient reported outcomes (PROs). Presented at: European Cancer Congress; Vienna, Austria: 25–29 September 2015; 3010, 2015.
12. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 375: 1823-1833, 2016.
13. Gettinger S, Rizvi N, Chow LQ, et al. First-Line Nivolumab Monotherapy and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced NSCLC: Long-Term Outcomes From CheckMate 012. *WCLC* 2017. 2017.
14. Noone AM, Cronin KA, Altekruse SF, et al. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 26: 632-641, 2017.
15. Ahn MJ, Yang J, Yu H, et al. 136O: Osimertinib combined with durvalumab in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: Results from the TATTON phase Ib trial. *J Thorac Oncol* 11 (4 Suppl): S115, 2016.
16. Ahn MJ, Sun JM, Lee SH, et al. EGFR TKI combination with immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Drug Saf* 16: 465-469, 2017.
17. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17: 976-983, 2016.
18. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong AN, Park JJ, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 2016 Sep 29 [Epub ahead of print].
19. Brambilla E, Le Teuff G, Marguet S, et al. Prognostic Effect of Tumor Lymphocytic Infiltration in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 34: 1223-1230, 2016.
20. Fridman WH, Pages F, Sautes-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer* 12: 298-306, 2012.
21. Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol* 12: 208-222, 2017.
22. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 499: 214-218, 2013.
23. Peters S, Creelan B, Hellmann MD, et al. CT082 - Impact of tumor mutation burden on the efficacy of first-line nivolumab in stage iv or recurrent non-small cell lung cancer: An exploratory analysis of CheckMate 026 AACR 2017.
24. Blank CU, Haanen JB, Ribas A, Schumacher TN. CANCER IMMUNOLOGY. The «cancer immunogram». *Science* 352: 658-660, 2016.

Correspondence:

Dr Stefan Zimmermann, Médecin Adjoint
FMH Oncologie Médicale et Médecine Interne Générale
Clinique de Médecine, Hémato-Oncologie
HFR Fribourg - Hôpital Cantonal, CH-1708 Fribourg
stefan.zimmermann@h-fr.ch

Organised Screening of Lung Cancer: Ready for Prime Time?

Leslie Noirez, Laurent P. Nicod
Respiratory Medicine Department
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne

Introduction

Lung cancer is still the leading cause of death due to cancer worldwide. In Switzerland, it represents the second and the third most frequent tumor in men and women respectively (1). With approximate 15% overall 5-years survival rate at all lung cancer stages and often diagnosed at an advanced disease stage, surgical resection in a less advanced and asymptomatic stage has been shown to be associated with substantially reduced mortality (2). Cigarette smoking cessation is the most effective way to reduce the lung cancer incidence. However, after smoking cessation, individual with long-term history continue to be at increased risk of developing lung cancer. This underlines the need for preventive measures, early disease detection and has been the aim of lung cancer screening (LCS) trials since more than three decades ago.

US lung cancer screening and the largest European lung cancer screening trial NELSON

Since 2013 after publication in 2011 as a full paper of the most informative randomized clinical trial, the National Lung Screening Trial (NLST) sponsored by the US National Cancer Institute, LCS has been recommended in USA by the United States Services Task Force (3). It consists of a low-dose CT (LDCT) for people aged 55-80 years who have smoked at least 30 pack-years as current smokers or have quit smoking within the past 15 years. Currently, lung cancer screening is not implemented in Europe pending the outcomes of Europe's largest randomised trial involving individuals in the Netherlands and Belgium, the Dutch-Belgian Lung Cancer Screening trial (NELSON) launched in 2003 and now in its final follow-up phase. It was designed to investigate whether LDCT screening reduces lung cancer mortality by > 25% after 10 years of follow-up of high-risk subjects who have a smoking history of ≥ 15 cigarettes per day for ≥ 25 years or ≥ 10 cigarettes for ≥ 30 years and were still smoking or had quit ≤ 10 years ago (9).

Despite the enthusiasm brought by the positive results of NLST with a reduction of 20% in lung cancer-related

mortality as primary endpoint in current or former heavy smokers from 55-74 years who underwent LDCT compared to the chest X-ray group, many points remain to be debated. These are the definition of high-risk population, the variability of radiological standards and adapted guidelines for the use in a national screening program, harms of radiation exposure, number and interval of screening rounds, the additional value of lung nodule volumetry (NELSON) vs. 2D measurement (NLST). Guidelines for the clinical work-up of «undetermined nodules» resulting from CT screening programs need to be well-established and validated too. The quality of life including psychological consequences of taking part in such a program in case of false positive results is also of concern. In the NLST a non calcified nodule measuring at least 4 mm in any diameter revealed by LDCT and radiographic images revealing any non calcified nodule or mass was classified as positive, «suspicious for» lung cancer as other less specific abnormalities. Thus, more than 96% of the positive screening results in the LDCT group were false-positive (94.5% in the chest X-ray group) due to the detection of other lung lesions (e.g. scars, granuloma, parenchyma lymph node). This may require additional testing with potentially risky procedures, and may lead to unnecessary interventions and to anxiety for the participants (4-7, 27). In 2014 the Expert Panel of the Swiss University Hospitals published a statement on Lung Cancer screening in order to define the optimal screening strategy and more precisely identifying a high-risk population for developing lung cancer and concluded that LCS in Switzerland should be undertaken exclusively within a national observation study in order to provide answers to these critical questions (6, 7). A structured screening program appeared crucial to guarantee high-risk patients selection, education in benefits and possible harms of screening as mentioned above, technical quality of process, feasibility of a multidisciplinary management as defined in «The 10 pillars of lung cancer screening» published by the American College of Radiology to support implementation of CT screening in the US (17).

Definition of population at risk

In a recent study, the analysis of the NLST population showed that in case of subjects with multiple risk-factors the benefits/harms balance towards LCS is clearly favorable (11). Subjects should be screened by the criteria specified in the screening protocol according to age, smoking history, duration of smoking cessation, family history and with clear inclusion/exclusion criteria (14, 19). The Expert Panel of Swiss University Hospitals suggests that the screened population should be the same as in the NLST aged 55-74 years with at least 30 pack-years of active or discontinued smoking history for less than 15 years and without clinical symptoms of cancer. Recent studies suggest that the selection criteria for LCS could be redefined with extension of the age group, subjects with lower level of smoking exposure, type of occupational exposure and inclusion of subjects with underlying lung disease (e.g. COPD, interstitial pulmonary fibrosis) (15). This is not fully supported by the current evidences but progress has been made for example by the Liverpool Lung Project in this field (16).

Lung nodule assessment

Approximatively one cancer may have been caused by radiation from CT per 2500 persons screened (10). In the future, technical improvement in CT will lead to a lower radiation exposure of approximately 0.2 mSv compared to a current average effective dose of 1.5 mSv with LDCT (20). Radiation exposure was generated by follow-up scans and derived diagnostic evaluations and may be significant. This should be included in the monitoring process as the interval between LDCT and the number of rounds. As mentioned above, only a minor proportion of lung lesions detected by LDCT will finally turn out to represent early lung cancer (8). In the NSLC 320 patients should be screened to avoid 1 cancer death (4). Studies suggest that LDCT screening for lung cancer may detect small tumors that would never become life-threatening corresponding to the definition of overdiagnosis which represents a potential harm and bias of screening (12) with an estimated rate of more than 18% of all lung cancers detected by LDCT in the NLST (13). It may incur additional costs, investigations, morbidity, and anxiety. Management of lung nodules should be developed from standardized radiologic description. The Swiss Expert Panel proposed an algorithm outlined in the statement of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) for the management of non solid/solid or partly solid nodules (7, 21-25). The Swiss Expert Panel recommends the use of lung nodule volumetry in case of standardized CT protocols and the use of the same software for each measurement based on the NELSON trial which suggests that volumetry may reduce false positive and false negative rates (9). In another way, stu-

dies have analysed the Computer Assisted lung nodule Detection (CAD), a validated commercial software designed as a multi-step approach aiming to detect parenchymal lesions at high sensitivity and specificity focusing on solid lesions larger than 3 mm. It may be preferred to conventional double reading because more sensitive in 96.7% vs. 78.1%, respectively (24). These techniques are not widely available yet.

Screening interval

The time interval between CT scans in the screening program has great impact on costs but also on the cumulative radiation dose. An increase in the time interval may however reduce the diagnostic sensitivity of the screening test. Based on the NLST data at present annual screening is recommended. In the NELSON trial a screening interval of 1.2 and 2.5 years is being evaluated (26). A two-year interval after baseline scan instead of one annual repeat scan did not impair the diagnosis sensitivity but with a 2.5-year interval the frequency of interval cancers increased significantly (9). The most appropriate number of screening rounds is still not determined.

Management of patients and results

Individual management is of crucial importance by a well-trained staff within a well-organised infrastructure for an efficient lung cancer screening program. For a national prospective trial or registry, the Swiss Expert Panel proposes that lung cancer screening should be done only at certified institutions, authorized and accredited to perform lung cancer screening with the necessary infrastructure and expertise for the multidisciplinary work-up of lung nodules and the management of lung cancers and should be reinforced by health authorities (7, 17, 18). Education and information for participants and staff are recommended. Smoking cessation should be actively encouraged and should be integrated in the screening program involving staff training and certification (17).

Cost and cost-effectiveness

Costs of cancer screening depend mainly on patient selection. To avoid unnecessary costs it implies that the population included in the lung screening cancer program should be defined very carefully. Cost-effectiveness of LDCT screening for lung cancer is a highly debatable issue (27). The financial impact of a screening program suggests other questions such as whether health insurances should bear the costs of screening individuals who still are smoking? The NELSON trial results may be decisive to avoid unnecessary investigations and thus unnecessary costs. Beyond the costs, the psychological impact of unnecessary investigations should be evaluated.

In the meantime

Before lung cancer screening can be broadly implemented in clinical practice in Switzerland comparison of practices and outcomes between screening centers is needed to guarantee high quality standards at a national level. More knowledge about the costs for health authorities and for insurance providers too are waiting.

References

1. Cancer in Switzerland. Situation and development from 1984 up to 2013 www.nicer.org/editor/schweiz/Krebs_in_de_Sweiz.pdf Cancer in Switzerland. Publishers: Federal Statistical Office (FSO), Foundation National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER).
2. Van Rens MT et al. Survival in synchronous vs. single lung cancer: upstaging better reflects prognosis. *Chest* 118: 952-958, 2000.
3. Moyer VA et al. Preventive Service Task Force. Screening for Lung cancer: US Preventive Service Task Force. Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 160: 330-338, 2014.
4. National Lung Cancer Trial (NLST) Research team. The National Lung Screening Trial: Overview and Study Design. *Radiology* 258: 243-253, 2011.
5. R Lazor et al. Dépistage du cancer pulmonaire par scanner thoracique. *Rev Med Suisse* 8: 2206-2211, 2012.
6. Cassidy A et al. The LLP risk model: an individual risk prediction model for lung cancer. *Br J Cancer* 98: 270-276, 2008.
7. Frauenfelder T et al. Early Detection of Lung Cancer: A Statement from Expert Panel of Swiss University Hospitals on lung cancer screening. *Respiration* 87: 254-264, 2014.
8. Erich W Russi. Lung Cancer screening has the potential to save lives, but shall we do it? *Swiss Med Wkly* 141: w13185, 2011.
9. Horeweg N et al. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. *Am J Resp Crit Care Med* 187: 848-854, 2013.
10. Smith-Bindman R et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med* 169: 2078-2086, 2009.
11. Bach PB et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA* 307: 2418-2429, 2012.
12. Veronesi G et al. Estimating overdiagnosis in LDCT screening for lung cancer: a cohort study. *Ann Intern Med* 157: 776-784, 2012.
13. Overdiagnosis in Low dose Computed Tomography Screening for Lung Cancer. *JAMA Intern Med* 174: 269-274, 2014.
14. Kovalchik et al. Targeting of LDCT screening for lung cancer according to the risk of lung cancer death: N.Engl. J Med 369: 245-254, 2013.
15. Tamemagi MC et al. Selection criteria for lung-cancer screening. *N Eng J Med* 368: 726-738, 2013.
16. Raji OY et al. Predictive accuracy of the Liverpool Lung Project risk model for stratifying patient for computed tomography screening for lung cancer: a case control and cohort validation Study. *Ann Intern Med* 157: 242-250, 2012.
17. Fintelmann FJ et al. The 10 pillars of lung cancer screening: rational and logistic soft a lung cancer screening program. *Radiographics* 35: 1893-1908, 2015.
18. Kauczor HU et al. ERS/ERS white paper on lung cancer screening. *Eur Radiol* 25: 2519-2564, 2015.
19. Gould MK et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest* 143: 93-120, 2013.
20. Huber A et al. Performance of ultra-low dose CT with iterative reconstruction in lung cancer screening limiting radiation exposure to the equivalent of conventional Chest X-ray imaging. *Eur Radiol* 2016.
21. MacMahon H et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scan. *Radiology* 237: 395-400, 2005.
22. Naidich DP et al. Recommendations for the management of sub-solid nodule detected at CT: A statement from the Fleischner Society. *Radiology* 266: 304-317, 2012.
23. Godoy MC, Naidich DP. Subsolid pulmonary nodule and the spectrum of peripheral adenocarcinomas of the lung: recommended interim guidelines for assessment and management. *Radiology* 253: 606-622, 2009.
24. Zhao Y et al. Performance of Computer-Aided Detection pulmonary nodules in low dose CT: comparison with double reading by nodule volume. *Radiol* 22: 2076-2084, 2012.
25. Silva M et al. Long term surveillance of ground glass nodules: evidence from MILD Trial. *J Thor Oncol* 7: 1541-1546, 2012.
26. Horeweg N et al. Detection of lung Cancer through low-dose CT screening (NELSON), an analysis of screening test performance and interval. *Lancet Oncol* 15: 1342-1350, 2014.
27. Puggina A. et al. A cost effectiveness of screening lung cancer with low dose computed tomography: a systematic literature review. *Eur J Public Health* 26: 168-175, 2016.

Correspondence:

Dr. Leslie Noirez
Service de Pneumologie
Endoscopie Interventionnelle
CHUV - Bugnon 46, CH-1011 Lausanne
leslie.noirez@chuv.ch

ETOP and its role in lung cancer research in Europe

Heidi Roschitzki-Voser¹, Rudolf Maibach¹, Rolf A. Stahel² and Solange Peters³

¹ ETOP Coordinating Office, Bern

² Clinic of Oncology, University Hospital Zürich

³ Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne

Keywords: Lung cancer, targeted therapy, EGFR mutation, immunotherapy

Over the past 10 years, the treatment for lung cancer has drastically changed from chemotherapy - as the unique sole modality - to targeted therapies, immunotherapy and refinement of complex multimodality treatments. The development of targeted therapies and potent agents such as tyrosine kinase inhibitors shifted the therapeutic approach towards personalised medicine, where patients are treated in the context of their driver mutations [1-3].

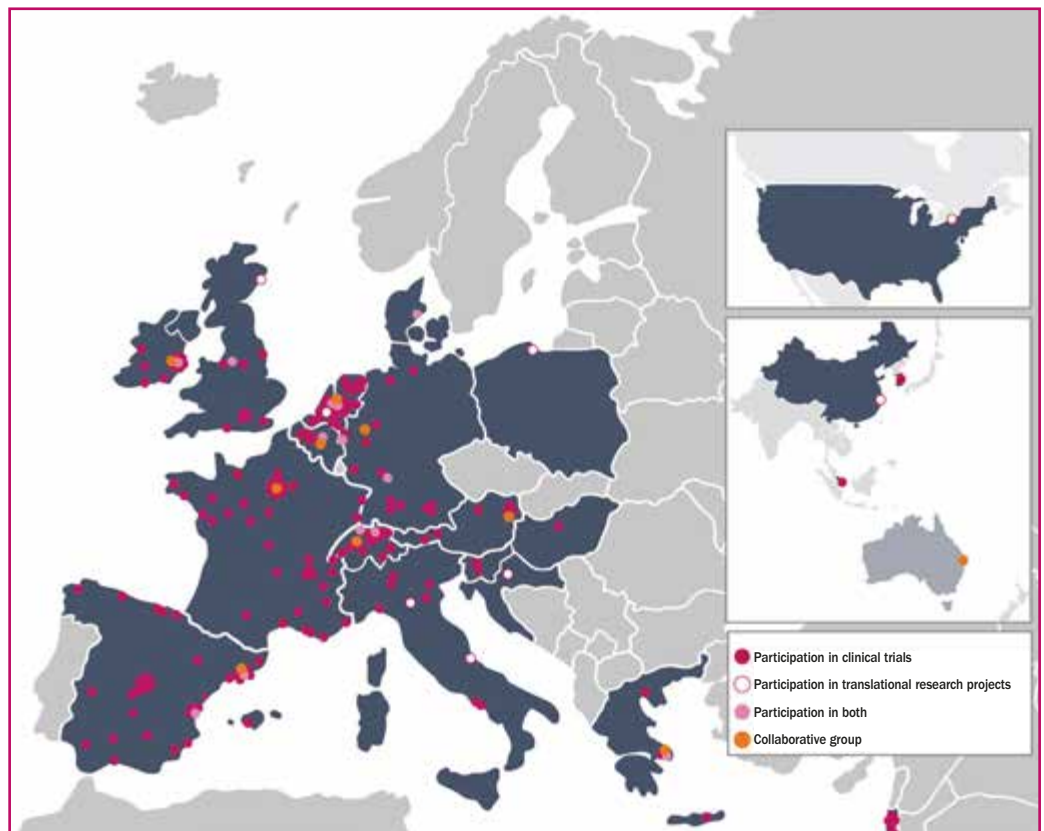
Immune escape is a critical gateway to malignancy [4]. The recent clinical developments in immunotherapy for lung cancer have improved the outcome of patients with metastatic disease. The multiple natural negative feedback mechanisms that regulate the adaptive immune response, impacting T-cell or natural killer cell functions, offer multiple opportunities for therapeutic intervention [5].

All these developments led to impressive successes in terms of response and survival. Nevertheless, lung cancer remains the leading cause of cancer-related mortality worldwide and new treatment options are needed to improve the prognosis for patients with lung cancer [6]. The establishment of the European Thoracic Oncology Platform (ETOP) originated in a group of investigators who shared the vision of improving the treatment options and prospective for patients with thoracic malignancies and who had a first informal meeting during the ESMO congress in Stockholm, Sweden in September 2008 [7]. The foundation of ETOP as a not-for-profit organisation under Swiss law and with headquarters in Bern was approved by authorities in March 2009. Since then, the scientific network of ETOP has continuously grown and

meanwhile comprises over 200 participating institutions from all over Europe and beyond (Figure 1).

These members are either single academic hospitals and clinics or collaborative groups like ALTG, Cancer Trials Ireland, CECOG, EORTC, HORG, IFCT, Lung Cancer Group Cologne, SAKK, and SLCG. These groups act as sponsor representatives in their countries, take over some of the responsibilities in the projects and often act as intermediary between ETOP and their own sites. This provides the necessary flexibility to take into account local requirements and traditions and allows for conducting research in a way, which is familiar for the respective investigators and their staff.

Figure 1: The ETOP Scientific Network



The first major project initiated by ETOP is Lungscape [8] a translational research project to study the molecular epidemiology of lung cancer in Europe, allowing pathologists to work hand-in-hands with clinicians. The heart of Lungscape is a decentralized biobank ("iBiobank") with almost 3000 fully annotated tissue samples from resected stage I-III NSCLC.

From the start, ETOP has also advanced academic clinical research by sponsoring therapeutic trials devised and executed in collaboration with its members. ETOP is currently leading seven ongoing clinical trials as sponsor and participates, together with other collaborative groups, in two commercial trials.

The first clinical trial set up by ETOP is BELIEF, which was developed in collaboration with the SLCG. It is a single-arm, multicentre phase II trial that was designed to provide evidence for the combined activity of erlotinib and bevacizumab as first-line therapy for patients with NSCLC and activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations, stratified by the presence of the pretreatment T790M allele (i.e., T790M positive or negative) [9].

The results from the BELIEF trial provide further evidence that the combination of EGFR and VEGFR inhibition may be a promising strategy for further improving the outcomes in patients with NSCLC harbouring an activating EGFR mutation. The benefit has proven to be most pronounced for patients carrying also the T790M mutation [9].

The promising results from the BELIEF trial have persuaded the ETOP investigators to assess the efficacy and tolerability of such a treatment combination in the BOOSTER trial with the third-generation EGFR TKI osimertinib combined with bevacizumab as second-line treatment in advanced NSCLC with activating EGFR and T790M resistance mutation. The BOOSTER protocol was released in December 2016 and is currently under activation in Switzerland, Ireland, the Netherlands, Spain, South Korea, and Singapore.

The encouraging results from immunotherapy trials targeting the immune checkpoint pathways in order to trigger anti-tumour activity [5, 10] has prompted the ETOP scientific community to expand the research focus into this new field. The STIMULI trial is the first academic ETOP trial with the immune checkpoint inhibitor ipilimumab in early stage small cell lung cancer. The trial was developed in collaboration with the IFCT and was later amended to an ipilimumab/nivolumab combination treatment in this curative-intent context. Several other ETOP trials involving immune checkpoint inhibitors followed soon after. The NICOLAS trial is the very first one to analyse the tolerability of nivolumab when given concurrently with definitive radical chemo- and radiotherapy. PROMISE-meso, an open-label, randomised, phase III

trial comparing pembrolizumab versus standard chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma, is the first ETOP trial in this aggressive thoracic malignancy.

Apart from sponsoring its own clinical trials, ETOP also participates in trials from other academic groups where it acts as sponsor representative, taking over some of the responsibilities in the projects. And last but not least, ETOP with its network also participates in commercial clinical trials that are sponsored by the pharmaceutical industry. These kind of collaborations provide access to large and complex international trials that could not be carried out by an academic research organisation alone.

From the first days, it was one of ETOP's mission to promote the exchange of knowledge and spreading the latest insights on thoracic malignancies. The ETOP Conference Slide Decks for example are designed to highlight and summarise key findings in thoracic oncology from the major congresses such as ASCO, ESMO, and the WCLC. These slide sets are realised with the kind support of Eli Lilly and can be downloaded from the ETOP website (www.etop-eu.org). Since the first edition in 2011, the download figures have constantly increased, underlining the value of the Slide Decks to Oncology Healthcare Physicians especially in the rapidly changing and developing landscape of thoracic malignancies.

Another important mainstay are the ETOP Residential Workshops, which have become a successful tradition. The format of bringing together young investigators and experienced international experts offers a unique opportunity to young researchers to exchange research ideas and learn from the experts in the field of thoracic oncology. The next ETOP Residential Workshop takes place 5-7 October 2017 in Amsterdam, the Netherlands.

In the past few years, pathways have been proposed to improve the efficiency of clinical research in Europe, involving the public hospital sector. A central prerequisite in this undertaking is the connection of a disease-oriented network and an integrated infrastructure. The contribution of ETOP in this context is to bring together opinion leaders who are ready to feed their share of ideas and research questions into a joint structure that makes it all happen. ETOP adopts a pragmatic and flexible approach, which focuses on how to effectively bring forward projects that are truly promising. The guiding motivation is to maintain the academic control of the research, recognising at the same time that the collaboration with the pharmaceutical industry is needed and fruitful, and in the best interest of our patients.

Bibliography

1. Chan BA, Hughes BG. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res* 4: 36-54, 2015.

2. Reck M, Heigener DF, Mok T, et al. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. *Lancet* 382: 709-719, 2013.
3. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res* 5: 288-300, 2016.
4. Prendergast GC. Immune escape as a fundamental trait of cancer: focus on IDO. *Oncogene* 27: 3889-3900, 2008.
5. Antonia SJ, Larkin J, Ascierto PA. Immuno-oncology combinations: a review of clinical experience and future prospects. *Clin Cancer Res* 20: 6258-68, 2014.
6. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 127: 2893-2917, 2010.
7. Stahel R, Baas P, Faivre-Finn C, et al. Meeting report: 2nd meeting of the European Thoracic Oncology Platform (ETOP). *Lung Cancer* 68: 121-124, 2010.
8. Peters S, Weder W, Dafni U, et al. Lungscape: resected non-small-cell lung cancer outcome by clinical and pathological parameters. *J Thorac Oncol* 9: 1675-1684, 2014.
9. Rosell R, Dafni U, Felip E, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respiratory Medicine* 2016; in press.
10. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 12: 252-264, 2012.

Correspondance:

Solange Peters, MD PhD
ETOP Scientific Coordinator
Department of Oncology
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)
CH-1011 Lausanne, Switzerland
solange.peters@chuv.ch
www.etop-eu.org



Lago di Luzzone, Blenio.

Lungenkrebs-Forschung: Möglichkeiten und Grenzen der SAKK

Oliver Gautschi, Präsident SAKK Projektgruppe Lungenkrebs
Medizinische Onkologie und Tumorzentrum, Luzerner Kantonsspital, Luzern



Die Thorax-Onkologie macht Fortschritte. Nebst besser verträglichen Chemotherapien stehen heute Immuntherapien und molekulare Therapien zur Verfügung [1]. Die Geschwindigkeit mit der sich das Gebiet entwickelt, stellt die klinische Forschung vor Herausforderungen. Auch die SAKK Projektgruppe Lungenkrebs (PGL) ist mit solchen konfrontiert. Gleichzeitig bieten sich Möglichkeiten und Chancen.

Manche Therapieentscheide in der Onkologie werden nicht evidenzbasiert gefällt, sondern verschiedene Kliniken verfolgen verschiedene Behandlungskonzepte. In der Thorax-Onkologie betrifft dies vor allem die lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinome (NSCLC) und Mesotheliome. Die PGL engagiert sich seit Jahrzehnten für bessere Evidenz bei multimodaler Therapie (Chirurgie, Radiotherapie und Chemotherapie). Dank der Studie SAKK16/00 wissen wir heute, dass Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA (N2) zwar von einer Operation und Chemotherapie profitieren, jedoch nicht von einer präoperativen Radiotherapie [2]. Die Frage ist, wie dieses Wissen im Alltag umgesetzt wird. Die neue bundesgesetzliche Grundlage für eine schweizweite Krebsregistrierung ermöglicht es, den Einfluss der klinischen Forschung auf die medizinische Versorgung im Land zu beurteilen. Dieses Instrument sollte so bald wie möglich genutzt werden.

Die PGL beteiligt sich an der randomisierten Studie LungART der IFCT (Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique), um den Nutzen der adjuvanten Radiotherapie bei NSCLC IIIA und R0-Resektion zu untersuchen. Leider schreitet die Rekrutierung nur langsam voran. Ein Grund könnte sein, dass die adjuvante Radiotherapie an vielen Zentren als Standard gilt, obwohl Metaanalysen 1998 und 2016 keinen eindeutigen Nutzen zeigten [3]. Die Herausforderung für den Arzt besteht darin, gewisse traditionelle Verfahren zu hinterfragen und dem Anreiz der maximalen Therapie zu widerstehen. Vergleichende Studien, die Therapiestandards definieren, sind prioritär. Mit mehr Unterstützung durch Behörden und Versicherungen würden sie sich schneller realisieren lassen.

Bei medikamentösen Therapien stellen sich ebenfalls viele Fragen, nicht zuletzt wegen der Kosten [4]. Die Studie SAKK19/09 zeigte bei Patienten mit NSCLC im Stadium IV keinen Überlebensvorteil für die Gabe von Bevacizumab zusätzlich zu Cisplatin und Pemetrexed [5]. Wir warten nun, ob die Studie 5508 der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) unsere Resultate bestätigt. In der Zwischenzeit bemühten wir uns darum, den Wert von *immune checkpoint* Inhibitoren bei älteren Patienten zu untersuchen, weil diese Population in den Zulassungsstudien untervertreten war. Bisher gelang es uns nicht, eine Firma zu motivieren, eine solche Studie zu unterstützen. Das gleiche Problem könnte im Zusammenhang mit anderen Fragen auftauchen, wie die optimale Therapiedauer oder die Behandlung von Nebenwirkungen [6]. Ich bin überzeugt, dass es der neuen SAKK Arbeitsgruppe für Immuntherapie gelingen wird, praxisrelevante Protokolle zu entwickeln, an denen sich verschiedene Projektgruppen beteiligen können.

Bei der molekular-gezielten Therapie hatten wir Startschwierigkeiten. Obwohl die Bedeutung der EGFR-Mutation seit Langem bekannt ist, wurde die Einladung der SLCG (Spanish Lung Cancer Group) zur Teilnahme an der EORTAC Studie abgelehnt [7]. Die SAKK hat daraus gelernt und heute beteiligen wir uns aktiv an kooperativen Studien der ETOP (European Thoracic Oncology Platform) und EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer). Dank unseren innovativen Pathologen hat die Schweiz eine grosse Anzahl Patienten in die BELIEF Studie rekrutiert [8]. Gleichzeitig eröffnete die pharmazeutische Industrie unseren Patienten den Zugang zu neuen ALK-Inhibitoren via kommerzielle Studien und *named patient* Programmen. Um Mitglieder über alle neuen Therapiemöglichkeiten zu informieren, führt die PGL auf ihrer *website* eine Studienliste. Dieser sogenannte *trial radar* könnte auch anderen Projektgruppen nützlich sein.

Für Patienten mit seltenen Mutationen (ROS1, HER2, BRAF, RET) gelang es bisher nicht, eine nationale Plattform mit entsprechenden Studien aufzubauen. Eigene Erhebungen haben gezeigt, dass hierzulande fleissig getestet und therapiert wird, jedoch meist individuell und im *off-label* Bereich [9-12]. Das französische Institut National

du Cancer macht vor, wie man die neuen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten koordiniert, evaluiert und weiterentwickelt [13]. Die SAKK Arbeitsgruppe für Molekulare Onkologie muss in ihrem Bestreben unterstützt werden, ein für die Schweiz adaptiertes Programm zu entwickeln. Gemeinsam sind wir stark!

Literatur

1. Gandara et al. Evolution and Increasing Complexity of the Therapeutic Landscape in Advanced Non-Small-cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer 18:1-4, 2017.
2. Pless et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. Lancet 386:1049-1056, 2015.
3. Burdett et al. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 10: CD002142, 2016.
4. Matter et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab versus Docetaxel for Advanced Nonsquamous NSCLC Including PD-L1 Testing. J Thorac Oncol 11: 1846-1855, 2016.
5. Gautschi et al. Bevacizumab Plus Pemetrexed Versus Pemetrexed Alone as Maintenance Therapy for Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-cell Lung Cancer: Update From the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) 19/09 Trial. Clin Lung Cancer 2016 Nov 23 [Epub ahead of print].
6. Gautschi et al. Immunvermittelte Nebenwirkungen von onkologischen Immuntherapien. SWISS MEDICAL FORUM – SCHWEIZERISCHES MEDIZIN-FORUM 16: 836-841, 2016.
7. Rosell et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 13: 239-246, 2012.
8. Rosell et al. A phase II trial of erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations with and without T790M mutation. The Spanish Lung Cancer Group (SLCG) and the European Thoracic Oncology Platform (ETOP) BELIEF trial [manuscript submitted].
9. Mazières et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. J Clin Oncol 33: 992-999, 2015.
10. Gautschi et al. Targeted Therapy for Patients with BRAF-Mutant Lung Cancer: Results from the European EURAF Cohort. J Thorac Oncol 10: 1451-1457, 2015.
11. Mazières et al. Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: results from the European EUHER2 cohort Ann Oncol 27: 281-286, 2016.
12. Gautschi et al. Targeting RET in Patients with RET-Rearranged Lung Cancers: Results from the Global, Multicenter RET Registry. J Clin Oncol 2017 (in press).
13. <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-clinique/Le-programme-AcSe/L-essentiel>

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Oliver Gautschi
Medizinische Onkologie und Tumorzentrum
Luzerner Kantonsspital, 6000 Luzern 16
oliver.gautschi@luks.ch



FOND'ACTION
contre le cancer

PROPOSAL OF RESEARCH GRANT

Motivated requests has to be presented at the latest on **September 11th, 2017**.

- The support of preclinical and clinical research as well as research in the field of public health will be granted of a sum of 1 million Swiss francs.
- The request must describe the significance of the results in the fight against cancer and in the care of patients.
- The request must describe the research plan, and provide a CV, a list of publication and the detailed financial needs.
- The duration of the grant will not exceed 3 years.
- The request must be written in English.
- The conditions and rules are detailed on the website: www.fondaction.ch.
- The grant proposal will be assessed by the scientific commission with the help of external experts.
- The request should be printed on paper and sent to the address below:

FOND'ACTION CONTRE LE CANCER, AVENUE DE RUMINE 55, 1005 LAUSANNE, INFO@FONDATION.CH

Current Trends in Thoracic Radio-Oncology

Oscar Matzinger^(1,2), Solange Peters⁽³⁾

¹ Service Interdisciplinaire de Cancérologie, Hôpital Riviera-Chablais (HRC), Vaud-Valais, Vevey

² Service de radio-oncologie, CHUV, Lausanne

³ Service d'oncologie médicale, CHUV, Lausanne

Introduction

Lung cancer is the leading cause of cancer mortality, accounting for over 1.6 million deaths annually (1). Radiotherapy (RT) is a well-established treatment modality in many cancer types and holds a major role in the treatment of lung cancer (2-5).

Recent developments in radiation therapy have drastically improved the treatment precision allowing a better target coverage while sparing healthy tissue of unwanted irradiation.

Historically, radiation was delivered in a fractionated way. Small daily doses were given, as precision to target a lesion was insufficient, to allow healthy tissue to recover from one day to the other. With the new possibilities of targeting a tumour lesion with millimetric precision, it becomes even possible to treat a defined volume with an ablative intention.

Most of the new developments are implemented in thoracic RT as it is a particularly challenging localisation due to, respiratory and cardiac motion, heterogeneity of tissue density and proximity of critical healthy tissue (spinal cord, heart, oesophagus) (6-10).

We will briefly discuss the current state and future developments of RT in lung cancer.

Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

Early stage disease

The impact of advanced RT technology is perhaps most evident in the setting of early-stage NSCLC. Historically, medically inoperable patients were usually managed with fractionated RT. A review of the literature that included approximately 2000 medically unresectable patients found that conventionally fractionated RT yielded a five-year cancer-specific survival rate between 13 and 39% (11, 12).

Stereotactic body RT (SBRT) is a high-precision radiation delivery technique of a few (typical 1-8) high-dose fractions to the target volumes. It utilizes small margins for positional uncertainty facilitated by 4-dimensional computed tomography (4DCT), multiple conformal or intensity modulated beams or arcs and volumetric image-guidance. It is characterized by a steep dose gradient beyond the target volume, allowing a clinically insignificant dose to adjacent normal tissue.

Prospective phase II studies with SBRT in patients with small, peripheral, biopsy-proven NSCLC suggest that the local control rate is approximately 90 percent (13, 14). The most extensive data come from a single institution experience that included 676 patients treated between 2003 and 2011 (15). The median overall survival was 41 months; the five-year local control rate was 89%.

There is an ongoing debate about the role of SBRT in patients who are fit to undergo surgery (16). Two phase III trials were initiated to compare SBRT with surgery in patients with operable stage I NSCLC, both of which closed due to poor accrual. A pooled analysis of these two trials was performed. They enrolled 58 patients, 31 treated with SBRT and 27 with surgery (17). The 3 year survival rate was 16% higher with SBRT compared to surgery ($p = 0.037$). This was mainly due to the higher rate of peri-operative mortality in the surgical group. However, this pooled analysis should still be interpreted with caution given the limited number of patients. The role of SBRT in surgical patients continues to be examined in 4 studies (NCT02468024, NCT02629458, NCT01753414, and NCT02984761).

SBRT is actually considered as the standard of care for medically inoperable patients with peripheral early-stage NSCLC (5).

Early reports suggested an increased risk of severe toxicity when central tumours were treated using very high dose/fraction schemes. The Advanced Radiation Technology Committee of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) has therefore defined cen-

tral tumours as those located within 2 cm of any mediastinal structure, including the bronchial tree, oesophagus, heart, brachial plexus, major vessels, spinal cord, phrenic nerve, and recurrent laryngeal nerve. A recent systematic review indicated <9% risk for high-grade toxicity using more conservative dose-fractionation schedules and similar overall survival (OS) (18, 19). Risk adapted SBRT delivered in 8 fractions is therefore considered as an effective and safe treatment for central tumours (20).

Locally advanced disease

About 25-30% of all non-small cell lung cancer patients are diagnosed primarily with locally advanced stage III T3N1 or T4 N2-3 or T1-4 N2-3 cancers, representing very heterogeneous tumour groups (21). Indeed, stage III, according to the 7th UICC classification (22) encompasses a wide spectrum of distinct diseases from limited tumour size and single-level mediastinal lymph-node up to bulky infiltrative masses involving major mediastinal structures or multistation N2 or N3 disease. Major changes in the current 8th revision (23) include the conversion from T4 N0 (former IIIB) tumours into stage IIIA considering the obvious prognostic improvement after resection in contrast to other IIIB tumours.

Stage IIIA and IIIB are two subsets within this classification, and the distinction is made because prognosis, treatment options, and long-term outcomes differ from one another. Stage IIIA disease involves hilar or mediastinal lymph nodes limited to the ipsilateral mediastinum, and a subset of these patients are amenable to surgery. However, Stage IIIB involves lymph node metastasis in the contralateral thorax or supraclavicular fossa and/or an unresectable primary tumour, making patients with this disease routinely ineligible for surgical resection (3).

Criteria of resectability are difficult to define and thus the use of surgery as such as well as the optimal sequence of treatment modalities is an area of continuing controversy. According to lung cancer tumour boards, thoracic surgeons make a decision on the resectability of the tumour. If deemed unresectable, concurrent CRT (CCRT) is considered the standard choice (24).

STAGE IIIA, post-operative radiotherapy (PORT):

Despite a complete resection and neo- or adjuvant chemotherapy, up to 40% of resectable stage IIIA patients experience local tumour recurrence (25). In order to improve local tumour control and survival, PORT has long been utilized to intensify local therapy. The PORT Meta-analysis (26) demonstrated that PORT had an adverse effect on survival. Subgroup analysis indicated however that PORT for stage III-N2 disease trended toward a significant survival benefit. A retrospective analysis of the SEER database demonstrated that PORT significantly increased

survival for patients with N2 disease and was associated with worse survival for N0-1 disease (27). A more recent population-based series from the National Cancer Database confirmed an improvement in median OS (28).

A significant flaw of the PORT Meta-analysis was the inclusion of historical series with old techniques that were potentially accompanied with a higher toxicity than modern radiation delivery. Today's technology has significantly improved. There is a need for updated PORT studies using modern techniques since more conformal radiotherapy could improve local control while reducing cardiac and pulmonary toxicities observed in PORT Meta-analysis. The LungART trial (NCT00410683) is a large European Phase III multi-institutional prospective study of PORT using modern staging and treatment planning among N2 patients who have undergone complete resection. This trial is currently recruiting (29).

Resectable Stage III NSCLC:

In an attempt to improve resectability, local regional control, and survival for patients with potentially resectable disease, combinations involving all three modalities (chemotherapy, surgery and radiotherapy) have been studied. A Swiss multi-centric (30) randomized phase III trial compared the benefits of neoadjuvant chemoradiation or neoadjuvant chemotherapy alone prior to undergoing surgical resection. Patients with stage IIIA-N2 disease were randomized to neoadjuvant regimens of 3 cycles of cisplatin and docetaxel followed by radiation to 44 Gy in 22 fractions over 3 wks. or chemotherapy alone. Treatment in both groups was well tolerated. The primary endpoint of event-free survival was not significantly different between both groups. While preoperative chemoradiation did not improve survival, it did significantly increase the proportion of patients with mediastinal downstaging and histopathological response.

Such improvement in tumour response could improve local control and even survival for carefully selected patients. However, this patient subgroup remains to be identified described and defined.

Unresectable Stage III NSCLC:

Multi-modality management is a curative-intent strategy for selected stage IIIB patients. Because induction radiation and chemotherapy improves mediastinal downstaging and pathological response, tumour resectability has proven to increase among stage IIIB patients in several phase II trials (31-35) with resectability rates increased up to 80% (33).

Definitive chemoradiation remains however the standard of care in the management of stage IIIB disease or unresectable or inoperable stage IIIA patients (3). This combi-

nation improves survival over supportive care or radiation therapy alone (36, 37). Standard radiation is typically 60–66 Gy in 2Gy daily fractions over 6 wks., and platinum-based doublet chemotherapy is typically used (3).

Concurrent chemoradiation (CCRT) has proven to be superior to sequential chemoradiation. The superiority of concurrent over sequential chemoradiation has been confirmed by several studies, including a meta-analysis evaluating seven randomized controlled trials (24).

The survival benefit of CCRT over sequential CRT or radiotherapy alone carries the risk of additional toxicity. CCRT is therefore better suitable for patients with minimal co-morbidities, favourable performance statuses, and minimal weight loss (38). Patients who are unable to tolerate CCRT should still receive sequential regimens since it still incurs some benefit over radiotherapy alone by increasing 5-year OS from 5% to 10% (39).

As new treatment strategy, investigators are interested in the innovative radiation techniques allowing dose escalation, altered fractionation schedules, and the combination of radiation with targeted or immunotherapy agents.

A retrospective analysis of seven prospective trials demonstrated initially that a higher biological effective dose (BED) of radiotherapy was associated with better outcomes in locally advanced NSCLC (40). Results from the RTOG 0617 phase III trial (41) did however not recommend use of 74 Gy as OS was significantly worse than the standard dose of 60 Gy. Constraints for heart dose were not mandated, and heart doses were significantly higher among patients receiving high dose radiation, and this likely contributed to a survival detriment in those patients.

Accelerated hyper fractionation is a way to deliver a higher dose of radiation over the same time period as one would with conventional fractionation schedules. To do so, a lower dose per fraction is delivered more frequently, typically twice a day. The benefits of hyper fractionated schedule were evaluated by various trials (42–44), in which early reports were rather mixed.

Continuous hyper fractionated accelerated radiotherapy (CHART) delivers 54 Gy in 1.5 Gy fractions three times per day for 12 consecutive days to allow for less normal tissue injury per fraction and inter-fraction normal tissue repair. It is hypothesized that delivering greater radiation dose per treatment time outpaces tumour cell repopulation which could improve treatment outcomes (45, 46).

A randomized control trial (46) comparing the efficacy of CHART to conventional fractionation, showed that

CHART significantly improved 2-year OS by 9%. The largest benefit of CHART was observed within patients with squamous NSCLC. Adverse effects were higher in patients receiving CHART compared to conventional fractionation schemes within the first three months of therapy. Severe dysphagia in particular was seen in 19% and 3% of patients, respectively. Overall, late toxicities were not different between groups.

CHARTWEL is a modified CHART treatment not given during weekends. A phase III trial (47) randomized patients to either CHARTWEL or conventional fractionation. Five-year OS were not significantly different from each other. Local control rates were found to improve after CHARTWEL among patients with higher T or N staging. Acute dysphagia and radiation-induced pneumonitis were frequent among CHARTWEL patients. Therefore, unlike CHART, CHARTWEL did not exhibit a survival benefit.

In a recent small phase I trial (48) escalating total delivered dose from 54 Gy to 64.8 Gy in the setting of CHART was feasible and did not exhibit dose-limiting toxicities. MS was 24 mo. across all dose cohorts, and Grade 3 or worse adverse effects were found in 6 of 18 patients.

A recent meta-analysis of studies comparing hyperfractionated to conventional radiation (49) determined that hyperfractionation has significant survival benefit despite mixed results from earlier trials. Hyperfractionation increased 5-year OS by 2.5% ($P = 0.009$). However, hyper fractionation did not significantly improve PFS, and was associated with higher toxicities compared to conventionally fractionated radiotherapy. While hyper fractionation regimens may be superior to conventionally fractionated radiotherapy, the cost of greater toxicity, and logistics of treating patients multiple times per day has prevented its wider adoption in a clinical setting.

Hypofractionation delivers a high dose per fraction. The overall delivered dose is lower than conventional fractionation with a greater tumour cell kill per fraction. Hypofractionation is potentially able to deliver higher biologically equivalent dose to provide better local control (40, 50). A randomized control trial (51) compared conventional RT to hypofractionated (60 Gy in 5Gy weekly fractions for 12 weeks). The survival rates and response rates were not statistically significantly different, suggesting hypofractionation is as efficacious as conventional RT but not superior.

To date, there is no clear evidence that concurrent chemotherapy and hyperfractionated RT is superior to conventional CRT in terms of local control and survival (52). One possible reason for the poorer survival in patients un-

dergoing higher-dose radiation or hyperfractionated RT may be cardiopulmonary or oesophageal toxicities (41). In order to reduce these toxicities, innovative radiation techniques such as intensity-modulated radiotherapy (IMRT), image-guided radiotherapy (IGRT), adaptive RT, and proton beam therapy need to be analysed.

Intensity modulated radiotherapy (IMRT) delivers radiation using inverse computer planning to determine multiple intensity levels across varying beam shapes, which improves conformal dose distributions for complex target volumes while sparing critical adjacent structures. While there is a hypothetical advantage of reducing toxicity by reducing dose to normal tissue compared to 3D-CRT, there has been no prospective evidence to guide when to use IMRT for select NSCLC patients. There have been concerns with using IMRT which have initially limited its adoption. While sparing critical structures from high doses IMRT can expose a larger volume of lungs to low-dose radiation, which could be associated with pneumonitis (53). Additionally, there are uncertainties regarding the delivery of radiation related respiratory-related tumour motion (54).

There have been several retrospective institutional studies from the MD Anderson Cancer Centre reporting treatment-related pneumonitis among patients treated with 3D-CRT vs. IMRT (53). While patients treated with IMRT had more advanced disease and larger median tumour volumes, rates of Grade 3 or higher treatment-related pneumonitis at 1-year was 8%, compared to 32% observed for patients treated with 3D-CRT ($P = 0.002$). Jegadeesh et al. (54) used the National Cancer Data Base to analyse stage III NSCLC treated with chemoradiation for curative intent. This analysis suggested that patients with T3 and T4 disease are associated with improved median survival (17.2 and 14.6 mo. respectively) and 5-year OS (19.9% vs. 13.4% respectively). T stage and treatment time was significantly associated on multivariate and propensity-matched cohort analysis.

Proton therapy for the treatment of NSCLC is under active research. Protons have a characteristic energy «Bragg peaks», which limit exit dose into adjacent tissues (55). This feature could reduce the irradiated volume of normal tissues, such as the heart, normal lungs, oesophagus, and spinal cord. This may limit toxicity to allow improved tolerance of relatively higher doses than photon radiation. Proton therapy from single-institution reports have typically delivered 74 cobalt Gy equivalent (CGE) with concurrent chemotherapy for locally advanced NSCLC. In various small trials and single-institution reports (56), mean survival typically ranged from 26.7 to 30.4 mo. (40, 57), which was longer compared to that achieved in

trials which delivered 74 Gy with conventional photon RT. Toxicity rates were also expectedly lower. Results of RTOG 1308 (NCT01993810), a phase III randomized trial comparing overall survival outcomes after photon vs. proton chemoradiation for inoperable stage II-IIIB NSCLC patients, is anticipated.

Induction or consolidation chemotherapy both (58) (59) failed to show a survival gain in combination with CCRT. Thus, the proven benefit of immunotherapy in stage IV lung cancer warrants its evaluation for use in earlier stages of lung cancer.

These challenging and complex multimodality treatment plans for the management of locally advanced NSCLC (LA-NSCLC) patients require the close coordination of care-giving professionals and should be performed at centres with experienced team whenever possible (60).

Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

Small-cell lung cancer (SCLC) accounts for almost 13% of all new cases, and it is distinguished from non-small-cell lung cancer (NSCLC) by a more rapid doubling time, higher growth fraction and early metastatic dissemination (61). Limited stage small cell lung cancer (LS-SCLC) is diagnosed in approximately one-third of patients, and it is potentially curable. The combined-modality treatment of chemotherapy and thoracic radiotherapy (TRT), particularly concurrent chemoradiotherapy for those with good performance status, followed by prophylactic cranial irradiation (PCI) is the standard of care for LS-SCLC (62).

The findings of two meta-analyses established a role for radiotherapy, as it was shown to be associated with improved 2-year local control (from 24% to 47%) and an absolute survival benefit at 3 years of 5% (63, 64). Another meta-analysis showed that radiotherapy delivered early during the combined treatment course led to better survival than if it was given at later (65). Furthermore, it was demonstrated that a shorter time from the start of chemotherapy to the completion of radiotherapy was associated with improved survival (45).

Hyper fractionation was investigated early given to the rapid doubling time of the tumour. The Intergroup 0096 study (66) showed the superiority of 45 Gy given BID in 30 fractions in 3 weeks over a scheme where 45 Gy was delivered once-daily in 25 fractions over a 5 week period. Survival at 5 years improved from 16% to 26%, although at the expense of more G3-4 esophagitis (16 vs. 32%). In spite of the good results, BID radio-chemotherapy is used in a minority of SCLC patients (67). One of the criticisms of the trial is the relatively low dose delivered in the once-

daily arm, and the question remains whether a higher radiotherapy dose given once-daily is equivalent to or better than the 45 Gy BID scheme.

The CONVERT trial (ISRCTN91927162) (68), tested concurrent once daily versus twice-daily radiotherapy, patients were randomly assigned to 45 Gy BID in 3 weeks or 66 Gy in 33 fractions in 6.6 weeks. Radiotherapy started with the second course of cisplatin-etoposide chemotherapy, and did not include elective nodal irradiation. Preliminary results were presented at ASCO 2016. Overall survival at 2 years was 56% for the BID and 51% for the once daily arm, respectively, a difference which was not statistically significant. There were no statistically significant differences observed in local progression and metastatic progression rates. There were no significant differences in acute toxicity, except for more G3-5 neutropenia in the BID arm (74% vs. 66%).

Approximately 5% of SCLC patients present at *very low stage* (T1–2N0–1M0); these have shown to have a more favourable long term prognosis (69). It has been seen in retrospective studies that in patients with very low stage that undergo lobectomy, and with confirmed lack of mediastinal and supraclavicular involvement, long-term OS is acceptable (70). It was however demonstrated that patients with node involvement do not benefit from excisional treatment, and therefore this modality should not be offered to patients with N1–3 disease. In cases where pathologic analysis of mediastinal nodes sampling is positive for malignant diseases (N1 or N2) and a complete lymphadenectomy has not been performed, post-operative mediastinal radiotherapy should be considered (71).

There are still important questions without a definite answer, such as what is the optimal radiation dose, fractionation and the ideal starting time. A phase III trial (CALGB 30610/RTOG 0538; NCT00632853) evaluating three different radiotherapy approaches in patients with LD SCLC is currently ongoing. The patients enrolled in this study receive either 70 Gy (2 Gy once daily over 7 weeks) or 61.2 Gy (1.8 Gy once daily for 16 days followed by 1.8 Gy twice daily for 9 days). The results are highly awaited.

The mainstay of treatment for *advanced SCLC* is systemic chemotherapy and this approach has remained constant for decades. However, a high proportion of patients relapse within the thorax and at other sites. There is therefore an important role for adding local radiotherapy in order to delay the onset of, or palliate symptoms, improve quality of life and in selected cases improve survival. There are two randomised controlled trials supporting the use of consolidation radiotherapy in stage IV SCLC. An early

phase III study randomised patients who had any response in the chest and a complete response at distant sites to three cycles of chemotherapy for stage IV SCLC, to either further chemotherapy or chemoradiotherapy (72). The patients randomised to chemoradiotherapy had an improved median survival (17 versus 11 months) and 5 year survival (9.1% versus 3.7%). The phase III CREST study randomised patients with stage IV SCLC who had responded to chemotherapy to receive thoracic radiotherapy to a dose of 30 Gy in 10 fractions or no thoracic radiotherapy (73). At 2 years the survival was significantly improved with thoracic radiotherapy (13% versus 3%). Further analysis has shown that the survival benefits are greater in those who have residual intrathoracic disease (74).

Conclusions

Lung cancer prognosis remains dismal, even after radical treatment, and consists of a heterogeneous patient population. Treatment strategies require combined modalities that address local, regional and distant disease control. Multiple strategies have been developed in order to maximize survival through treatment intensification. Targeted therapy, immunotherapy, and other non-cytotoxic drug therapies are currently being investigated and implemented, and play a major role.

Recent improvements in radiation therapy precision have allowed the development of ablative treatments with millimetric precision. The implementation of SBRT in early stage lung cancer is obviously a success story. It is however unfortunate that the development and implementation of new available techniques is much slower in more advanced disease because results of published clinical studies still often used old techniques. The potential gain of dose escalation on tumour, avoiding healthy structures is tremendous.

Unfortunately, funding of pure radiation therapy studies are very difficult to obtain as there is little support from the industry. It is therefore necessary to implement recent radiotherapy techniques, with a good QA program, in all studies of thoracic tumours necessitating radiotherapy.

References

1. Rafiemanesh H, Mehtarpour M, Khani F, et al. Epidemiology, incidence and mortality of lung cancer and their relationship with the development index in the world. *J Thorac Dis* 8: 1094-1102, 2016.
2. Besse B, Adjei A, Baas P, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 25: 1475-1484, 2014.

3. Eberhardt WE, De Ruyscher D, Weder W, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 26: 1573-1588, 2015.
4. Fruh M, De Ruyscher D, Popat S, et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 24 (Suppl 6): vi99-105, 2013.
5. Vansteenkiste J, Crino L, Dooms C, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 25: 1462-1474, 2014.
6. Shrimali RK, Mahata A, Reddy GD, et al. Pitfalls and Challenges to Consider before Setting up a Lung Cancer Intensity-modulated Radiotherapy Service: A Review of the Reported Clinical Experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 28: 185-197, 2016.
7. Schmidt ML, Hoffmann L, Kandi M, et al. Dosimetric impact of respiratory motion, interfraction baseline shifts, and anatomical changes in radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Acta Oncol* 52: 1490-1496, 2013.
8. Blom GJ, Verbakel WF, Dahele M, et al. Improving radiotherapy planning for large volume lung cancer: a dosimetric comparison between hybrid-IMRT and RapidArc. *Acta Oncol* 54: 427-432, 2015.
9. Jiang X, Li T, Liu Y, et al. Planning analysis for locally advanced lung cancer: dosimetric and efficiency comparisons between intensity-modulated radiotherapy (IMRT), single-arc/partial-arc volumetric modulated arc therapy (SA/PA-VMAT). *Radiat Oncol* 6: 140, 2011.
10. Wijsman R, Dankers F, Troost EG, et al. Comparison of toxicity and outcome in advanced stage non-small cell lung cancer patients treated with intensity-modulated (chemo-)radiotherapy using IMRT or VMAT. *Radiother Oncol* 122: 295-299, 2017.
11. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). *Cochrane Database Syst Rev* 2001(2): CD002935.
12. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable). *Cochrane Database Syst Rev* 2001(1): CD002935.
13. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 303: 1070-1076, 2010.
14. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27: 3290-3296, 2009.
15. Senthil S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, et al. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 13: 802-809, 2012.
16. Louie AV, Palma DA, Dahele M, et al. Management of early-stage non-small cell lung cancer using stereotactic ablative radiotherapy: controversies, insights, and changing horizons. *Radiother Oncol* 114: 138-147, 2015.
17. Chang JY, Senan S, Paul MA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 16: 630-637, 2015.
18. Chaudhuri AA, Tang C, Binkley MS, et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for treatment of central and ultra-central lung tumors. *Lung Cancer* 89: 50-56, 2015.
19. Tekatli H, Senan S, Dahele M, et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for central lung tumors: Plan quality and long-term clinical outcomes. *Radiother Oncol* 117: 64-70, 2015.
20. Chang JY, Li QQ, Xu QY, et al. Stereotactic ablative radiation therapy for centrally located early stage or isolated parenchymal recurrences of non-small cell lung cancer: how to fly in a «no fly zone». *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88: 1120-1128, 2014.
21. Oh IJ, Ahn SJ. Multidisciplinary team approach for the management of patients with locally advanced non-small cell lung cancer: searching the evidence to guide the decision. *Radiation Oncology journal* 35: 16-24, 2017.
22. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *Journal of Thoracic Oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2: 706-714, 2007.
23. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 11: 39-51, 2016.
24. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28: 2181-2190, 2010.
25. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine*. 350: 351-360, 2004.
26. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 352: 257-263, 1998.
27. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 24: 2998-3006, 2006.
28. Robinson CG, Patel AP, Bradley JD, et al. Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base. *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 33: 870-876, 2015.
29. Le Pechoux C, Dunant A, Faivre-Finn C, et al. Postoperative Radiotherapy for Pathologic N2 Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Adjuvant Chemotherapy: Need for Randomized Evidence. *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 33: 2930-2931, 2015.
30. Pless M, Stupp R, Ris HB, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet* 386: 1049-1056, 2015.
31. Eberhardt W, Wilke H, Stamatis G, et al. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 16: 622-634, 1998.
32. Choi NC, Carey RW, Daly W, et al. Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 15: 712-722, 1997.

33. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 13: 1880-1892, 1995.
34. Grunenwald DH, Andre F, Le Pechoux C, et al. Benefit of surgery after chemoradiotherapy in stage IIIB (T4 and/or N3) non-small cell lung cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 122: 796-802, 2001.
35. Pottgen C, Eberhardt W, Bildat S, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and definitive high-dose radiotherapy for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (stages IIIa/IIIb): a pilot phase I/II trial. *Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 13: 403-411, 2002.
36. Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 125: 723-729, 1996.
37. Elias AD, Kumar P, Herndon J, 3rd, et al. Radiotherapy versus chemotherapy plus radiotherapy in surgically treated IIIA N2 non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 4: 95-103, 2002.
38. Stinchcombe TE, Bogart JA. Novel approaches of chemoradiotherapy in unresectable stage IIIA and stage IIIB non-small cell lung cancer. *The Oncologist* 17: 682-693, 2012.
39. Belderbos J, Uitterhoeve L, van Zandwijk N, et al. Randomised trial of sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973). *Eur J Cancer* 43: 114-121, 2007.
40. Machtay M, Bae K, Movsas B, et al. Higher biologically effective dose of radiotherapy is associated with improved outcomes for locally advanced non-small cell lung carcinoma treated with chemoradiation: an analysis of the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82: 425-434, 2012.
41. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 16: 187-199, 2015.
42. Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, et al. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with greater than or equal to 69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 8: 1543-1555, 1990.
43. Sause W, Kolesar P, Taylor SI, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 117: 358-364, 2000.
44. Pottgen C, Eberhardt W, Graupner B, et al. Accelerated hyperfractionated radiotherapy within trimodality therapy concepts for stage IIIA/B non-small cell lung cancer: Markedly higher rate of pathologic complete remissions than with conventional fractionation. *Eur J Cancer* 49: 2107-2115, 2013.
45. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 24: 1057-1063, 2006.
46. Saunders M, Dische S, Barrett A, et al. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. CHART Steering Committee. *Lancet* 350: 161-165, 1997.
47. Baumann M, Herrmann T, Matthiessen W, et al. [CHARTWEL-Bronchus (ARO 97-1): a randomized multicenter trial to compare conventional fractionated radiotherapy with CHARTWEL radiotherapy in inoperable non-small-cell bronchial carcinoma]. *Strahlenther Onkol* 173: 663-667, 1997.
48. Hatton MQ, Hill R, Fenwick JD, et al. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy - Escalated dose (CHART-ED): A phase I study. *Radiother Oncol* 118: 471-477, 2016.
49. Mauguen A, Le Pechoux C, Saunders MI, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 30: 2788-2797, 2012.
50. Mehta M, Scrimger R, Mackie R, et al. A new approach to dose escalation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49: 23-33, 2001.
51. Slawson RG, Salazar OM, Poussin-Rosillo H, et al. Once-a-week vs conventional daily radiation treatment for lung cancer: final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15: 61-68, 1988.
52. Baumann M, Herrmann T, Koch R, et al. Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol* 100: 76-85, 2011.
53. Yom SS, Liao Z, Liu HH, et al. Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68: 94-102, 2007.
54. Jegadeesh N, Liu Y, Gillespie T, et al. Evaluating Intensity-Modulated Radiation Therapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the National Cancer Data Base. *Clin Lung Cancer* 17: 398-405, 2016.
55. Chang JY, Zhang X, Wang X, et al. Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in Stage I or Stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 1087-1096, 2006.
56. Oshiro Y, Okumura T, Kurishima K, et al. High-dose concurrent chemo-proton therapy for Stage III NSCLC: preliminary results of a Phase II study. *J Radiat Res* 55: 959-965, 2014.
57. Nguyen QN, Ly NB, Komaki R, et al. Long-term outcomes after proton therapy, with concurrent chemotherapy, for stage II-III inoperable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 115: 367-372, 2015.
58. Vokes EE, Herndon JE, 2nd, Kelley MJ, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25: 1698-1704, 2007.
59. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26: 5755-5760, 2008.
60. Schild SE, Vokes EE. Pathways to improving combined modality therapy for stage III nonsmall-cell lung cancer. *Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 27: 590-599, 2016.
61. Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 24: 4539-4544, 2006.

62. Rudin CM, Ismaila N, Hann CL, et al. Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline. *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 33: 4106-4111, 2015.
63. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine* 327: 1618-1624, 1992.
64. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 10: 890-895, 1992.
65. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 22: 4837-4845, 2004.
66. Turrisi AT, 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *The New England Journal of Medicine* 340: 265-271, 1999.
67. Komaki R, Khalid N, Langer CJ, et al. Penetration of recommended procedures for lung cancer staging and management in the United States over 10 years: a quality research in radiation oncology survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85: 1082-1089, 2013.
68. Faivre-Finn C, Falk S, Ashcroft L, et al. Protocol for the CONVERT trial-Concurrent ONce-daily VERSus twice-daily RadioTherapy: an international 2-arm randomised controlled trial of concurrent chemoradiotherapy comparing twice-daily and once-daily radiotherapy schedules in patients with limited stage small cell lung cancer (LS-SCLC) and good performance status. *BMJ Open* 6: e009849, 2016.
69. Yu JB, Decker RH, Detterbeck FC, Wilson LD. Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 5: 215-219, 2010.
70. Schneider BJ, Saxena A, Downey RJ. Surgery for early-stage small cell lung cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN* 9: 1132-1139, 2011.
71. Woolf DK, Slotman BJ, Faivre-Finn C. The Current Role of Radiotherapy in the Treatment of Small Cell Lung Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 28: 712-719, 2016.
72. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, et al. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 17: 2092-2099, 1999.
73. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 385: 36-42, 2015.
74. Palma DA, Warner A, Louie AV, et al. Thoracic Radiotherapy for Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Clin Lung Cancer* 17: 239-244, 2016.

Correspondence:

Prof. Oscar Matzinger
Service Interdisciplinaire de Cancérologie (SIC)
Hôpital Riviera-Chablais Vaud-Valais
Av. de la Prairie 1, CH-1800 Vevey
oscar.matzinger@hopitalrivierachablais.ch



Porto di Ascona.

«Wir möchten die personalisierte Onkologie entwickeln»

Ori Schipper, Kommunikationsbeauftragter KLS, im Gespräch mit Michael Baumann, neuer Vorstandsvorsitzender des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) in Heidelberg

Obwohl sich Krebserkrankungen biologisch immer besser charakterisieren lassen, bleibt dieses Wissen heute noch weitgehend ungenutzt, sagt Prof. Dr. med. Michael Baumann, der neue Vorstandsvorsitzende des Deutschen Krebsforschungszentrums.



Prof. Michael Baumann

Herr Baumann, Sie haben im November den Vorstandsvorsitz des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) übernommen. Was hat Sie an dieser Aufgabe gereizt?

Ich bin 22 Jahre in Dresden gewesen und habe dort zuletzt die Universitätsklinik für Radioonkologie und ein Forschungszentrum geleitet. Gleichzeitig war ich auch Sprecher des Konsortiums für Translationale Krebsforschung und Direktor des Nationalen Zentrums für Tumorerkrankungen (NCT) am Standort Dresden. Ich bin also mit einigen Erfahrungen – sowohl in der Betreuung krebserkrankter Patientinnen und Patienten als auch als so genannter «clinician scientist», also als medizinischer Wissenschaftler mit eigener Forschung – nach Heidelberg gekommen. Das DKFZ gehört weltweit zu den herausragenden Zentren, das in der Grösse nicht mit Dresden zu vergleichen ist, und verfügt über die nötige kritische Masse, um das enorm breite Spektrum an hochrelevanter Krebsforschung abzudecken.

Wie gefällt Ihnen Ihre neue Aufgabe?

Im ersten Vierteljahr habe ich mich in die Arbeitsabläufe eingearbeitet und mich mit vielen Forschern getroffen und unterhalten. Mein Eindruck vom DKFZ, den ich schon vor meiner Ankunft in Heidelberg hatte, hat sich bestätigt und vertieft: Das DKFZ beschäftigt eine Reihe von hervorragenden Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, die mit hohem Engagement in verschiedenen Bereichen Krebsforschung betreiben. Diese umfassen von der Tumorbiologie über die Genomforschung, Immunologie, Radioonkologie, Epidemiologie bis zur Bildung

und der Virologie in einer einzigartigen Breite die unterschiedlichen Aspekte von Krebserkrankungen.

Möchten Sie diese Breite behalten oder möchten Sie – als erster Kliniker an der Spitze des DKFZ – neue Schwerpunkte setzen?

Das DKFZ hat schon in den letzten Jahrzehnten einen erheblichen Wandel hin zur translationalen Forschung und zum Patienten durchgeführt. Das ist ein kontinuierlicher Prozess, den ich weiterverfolgen möchte. Als forschender Arzt weiss ich auch, dass die Translation in der Forschung nicht nur in eine Richtung geht. Wir brauchen eine ausgezeichnete Grundlagenforschung, aus der innovative und für Patienten wichtige Ideen hervorgehen, die dann in die präklinische und klinische Forschung überführt werden können. Aber das Ganze ist kein linearer Prozess, sondern ein Zyklus, der sich vorwärts und auch rückwärts drehen kann. So erlangt man als Kliniker im Umgang mit Patienten oft überraschende Erkenntnisse, die im Widerspruch zum Inhalt in den Lehrbüchern stehen. Da begegnet man etwas, bei dem offensichtlich eine andere Ursache oder Biologie eine Rolle spielt. Und solche Fragen spiegeln wir aus der Klinik dann auch in die Grundlagenforschung zurück. Die moderne Krebsforschung ist auf dieses Wechselspiel und die Verbindung zwischen Grundlagen- und klinischer Forschung angewiesen.

Wie finanziert sich das DKFZ?

In der Grundfinanzierung sind wir – als die nationale Forschungseinrichtung zum Thema Krebs – zu 90 Prozent vom Bund finanziert und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg. Darüber hinaus erhält das DKFZ eine substantielle Förderung durch den Bund sowie die Länder Baden-Württemberg und Sachsen zum Auf- und Ausbau des NCT in Heidelberg und Dresden. Und schliesslich verwaltet das DKFZ auch noch die Mittel des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK).

Wie schwierig ist es, in dieser komplexen Struktur den Überblick zu behalten?

Das erfordert schon einen gut funktionierenden Stab. Auch darin ist das DKFZ sehr gut aufgestellt. Wir haben

bestens ausgewiesene Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, die das Netzwerk in Zusammenarbeit mit dem Vorstand gestalten und vorwärts bringen.

Wäre es nicht einfacher, die Forschung an einem Ort zu zentralisieren?

In Amerika und in China gibt es Zentren mit ganzen Metropolen und mehreren Millionen Einwohnern im Einzugsgebiet. Deutschland ist strukturell anders aufgestellt. Doch auch wir müssen unser Einzugsgebiet ausweiten, um weiterhin zu den fünf weltweit führenden Krebsforschungszentren gehören zu können. Deshalb brauchen wir Netzwerke. Unser Vorteil ist, dass es an vielen deutschen Universitäten und Universitätskliniken herausragende Forscherinnen und Forscher gibt. Da ist es sehr sinnvoll, diese ausgewiesenen Experten partnerschaftlich miteinander zu vernetzen, wie wir das etwa für das NCT und das DKTK machen. Solche Ansätze möchten wir in den nächsten Jahren weiter ausbauen, um gemeinsam noch mehr Geschwindigkeit und Zugkraft zu entwickeln – und so die Krebsforschung zu beschleunigen, damit eine verbesserte Prävention, Diagnostik und Therapie schnellstmöglich bei den Patientinnen und Patienten ankommen.

Gibt es ein übergeordnetes Ziel der Forschung am DKFZ?

Wir möchten die personalisierte Onkologie weiter entwickeln. Da haben wir noch ein dickes Brett zu bohren. Das Wort der Personalisierung ist zwar schon in aller Munde, doch im klinischen Alltag ist sie – ausser in wenigen Nischensegmenten – noch nicht wirklich angekommen. Wir wissen zwar, dass sich Krebserkrankungen durch eine extreme Heterogenität auszeichnen: Wir kennen heute etwa 250 Haupttumorarten. Diese unterteilen wir in frühe und fortgeschrittene Stadien oder anhand der Lokalisation der Tumorsituation. Und trotzdem können sich Tumoren, die wir nach all diesen Kriterien für die gleichen halten, zwischen Patient Müller und Patient Meier exorbitant unterscheiden – und dafür einem anderen Tumor sehr viel ähnlicher sein, den wir ganz anders einteilen. Dieses hohe Mass an Heterogenität wird in den kommenden Jahrzehnten eine grosse Herausforderung bleiben.

Wie meinen Sie das?

Wir sind heute in der Lage – mit Hochdurchsatzverfahren und mit modernen Imaging-Methoden – den Tumor im einzelnen Patienten biologisch zu charakterisieren. Aber wir können dieses Wissen noch nicht nutzen, weil wir die Therapie noch nicht individuell anpassen können. Die Heterogenität spielt zudem nicht nur für die Behandlung eine Rolle, sondern auch für die Prävention. Das Risiko, an Krebs zu erkranken, ist ja nicht bei allen Menschen völlig gleichmässig verteilt. Neben externen Faktoren, wie etwa dem Rauchen, gibt es auch intrinsische Faktoren

und genetische Konstellationen, die dafür sorgen, dass jeder von uns ein individuelles Risiko hat, eine Krebserkrankung zu entwickeln. Diese Aspekte werden heute bei Präventionsmassnahmen noch zu wenig berücksichtigt. Es gilt, auch hier mehr zu forschen und in Erfahrung zu bringen, um in Zukunft die Heterogenität auch in der Prävention berücksichtigen zu können. Die Personalisierung der Onkologie ist ein riesiges Feld, das nicht nur die Behandlung mit Medikamenten umfasst, sondern das gesamte Spektrum der onkologischen Forschung.

Gehen mit dieser Personalisierung nicht auch immer grössere Kosten einher?

Nicht unbedingt. Beispielsweise behandeln wir heute Brustkrebspatientinnen vor oder nach der Operation mit kostenintensiven Verfahren im Bereich der Strahlentherapie und der systemischen Therapie, obwohl etwa 60 Prozent der Patientinnen diese Behandlungen gar nicht bräuchten – also mit teuren Methoden übertherapiert werden. Wenn wir, was ich stark erhoffe, in einigen Jahren herausfinden, bei welchen Tumoren wir die Therapie weniger intensiv angehen oder vereinfachen können, lassen sich nicht nur Kosten einsparen. Vor allem können wir so auch das Risiko von gesundheitlichen Beeinträchtigungen senken, die eine unnötige Behandlung auch langfristig nach sich ziehen kann.

Wie wird sich die Behandlung von Krebserkrankungen in den nächsten Jahren entwickeln?

Der Medizin stehen zunehmend mehr Daten zur Verfügung, die mitunter zu erstaunlich einfachen Lösungen führen. Als das DKFZ zum Beispiel in einem internationalen Konsortium massgeblich und federführend eine neue, auf molekularen Veränderungen basierende Klassifikation der Hirntumore eingeführt hat, ist uns aufgefallen, dass bisher viele Erkrankungen falsch kategorisiert und in der Folge auch möglicherweise unpassend behandelt worden waren. Hier dürfte das zusätzliche Wissen in absehbarer Zukunft zu deutlichen Fortschritten führen. Zudem generiert die Forschung mehr und mehr Biomarker, die auf dem Weg in die Klinik schon weit fortgeschritten sind und etwa anzeigen, ob ein Medikament bei einem bestimmten Patienten erfolgversprechend ist oder nicht, oder ob eine Strahlendosis erhöht oder erniedrigt werden muss.

Was macht Ihnen Sorgen, wenn Sie in die Zukunft blicken?

Ein Punkt, der immer mitgedacht werden muss, ist: Wie können sich Gesundheitswesen die Erneuerungen leisten? Wenn das DKFZ als Spitzenzentrum der Onkologie eine neue Entwicklung testet und zu positiven Ergebnissen gelangt, wie kann man dann dafür sorgen, dass diese Dinge in die Fläche getragen werden und für die Gesellschaft

finanzierbar bleiben? Aus diesem Grund hat das DKFZ entschieden, einen Bereich namens «value-based medicine & health economics» aufzustellen, um solche Fragestellungen etwa für die personalisierte Onkologie gleich von Beginn an zu bearbeiten.

Und was erhoffen Sie sich?

Was wir aktuell über neue Behandlungsoptionen wissen, stammt aus klinischen Studien, die ausschliesslich in gut funktionierenden Zentren mit ausgewählten Patientengruppen durchgeführt werden. Wir haben mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Diskrepanz zwischen diesen Daten und den Daten zur gesamten Bevölkerung, also den so genannten «real world data». Mir ist es sehr wichtig,

dass grosse und gut ausgerüstete Forschungszentren auch diese umfassenden, populationsbasierten Daten evaluieren können. Ich bin davon überzeugt, dass wir es langfristig schaffen werden, viele Patienten so zu behandeln, wie es ihrer individuellen Situation am besten entspricht. Aber bis dahin ist es noch ein weiter Weg.

Korrespondenz:

Ori Schipper, Kommunikationsbeauftragter
Krebsliga Schweiz
Effingerstrasse 40, CH-3001 Bern
ori.schipper@krebsliga.ch



EINGABE VON FORSCHUNGS-UND STIPENDIENGESUCHEN

Anträge können bis spätestens **11. September 2017** eingereicht werden.

- Ausschreibung in der Höhe von 1 Million Franken zur Unterstützung der präklinischen und klinischen Forschung und des Gesundheitswesens.
- Die Bedeutung der zu erwartenden Resultate für die Krebsbekämpfung und für die Patienten muss dargelegt werden.
- Das Forschungsgesuch beinhaltet Forschungsplan, Lebenslauf, Publikationsliste und detaillierten Finanzbedarf.
- Die maximale Dauer des Stipendiums ist 3 Jahre.
- Die Sprache für die Gesuchseingabe ist Englisch.
- Die formalen Gesuchsbedingungen sind auf der Website www.fondaction.ch einsehbar.
- Die Gesuche werden von der Wissenschaftlichen Kommission unter Beiziehung von externen Experten begutachtet.
- Das Forschungsgesuch muss in Papierform an untenstehende Adresse geschickt werden:

FOND'ACTION CONTRE LE CANCER, AVENUE DE RUMINE 55, 1005 LAUSANNE, INFO@FONDACTION.CH

Onko-Sexologie

Stefan Mamié, Dipl. Psych. FH, Psychoonkologischer Psychotherapeut SGPO
Sexualtherapeut DAS Uni Basel

Einleitung

Auf nationaler und internationaler Ebene rückt das Thema Cancer Survivorship in den Focus der Aufmerksamkeit. Durch die Fortschritte in der Früherkennung und Behandlung hat sich in der Schweiz die Anzahl der Menschen, die nach oder mit Krebs weiterleben zwischen 1990 und 2010 mit circa 300'000 Personen mehr als verdoppelt. Bis 2025 wird mit einer Zunahme auf rund 400'000 Personen gerechnet (1). Mit steigendem Bewusstsein für die Folgeprobleme Krebsüberlebender wird die Sexualität als teilweise empfindlich tangierter Lebensbereich erkannt. Dazu ist gelegentlich ein Zaudern seitens onkologischer Kollegen zu hören: Warum sollten wir uns darum auch noch kümmern? Die Antwort des holländischen Gynäkologen und Onko-Sexologen Woet Gianotten ist kurz und klar: «because we caused the damage». Es ist bereits seit einigen Jahren keine Frage, ob wir unsere Patienten nach Abschluss der Behandlung zum Neurologen schicken, wenn die Neurotoxizität Schäden verursacht hat, zum Kardiologen bei Schädigung des Herzmuskels oder der Gefässe, zum Psychoonkologen, wenn ein psychisches Folgeproblem besteht. Die Kultur, auch die längerfristigen Folgen der Therapien zu behandeln, hat sich in der Onkologie durchgesetzt und wir übernehmen Verantwortung, die Patienten bestmöglich im Umgang damit zu unterstützen. Dazu gehört auch die Sexualität.

Der vorliegende Artikel beinhaltet Abschnitte zum Bedarf der Patienten, zu Kommunikationshürden sowie eine Übersicht zu sexuellen Folgeproblemen. Der Folgeartikel (Heft 03/2017) vermittelt eine Übersicht zu bio-psycho-sozial-spirituellen Lösungsansätzen während der abschliessende Artikel (Heft 04/2017) sich mit der Umsetzung der Erkenntnisse im onkologischen Alltag befasst.

Sexualität – wichtig für Krebspatienten?

In einer Erhebung zu psychosozialen Bedürfnissen der Krebsliga Schweiz nannten 17% der PatientInnen und 16% der PartnerInnen ein Bedürfnis «nach Hilfe, um mit Veränderungen in ihrer Sexualität umzugehen», fühlten sich seitens ihrer Behandler jedoch weitgehend unversorgt (2). In einer finnischen Studie (3) wurden Informa-

tionen über sexuelle Veränderungen in einer Rangliste an achter oder neunter Stelle genannt; eine Ausnahme waren die Prostatakrebs Patienten, die sexualrelevante Informationen nach Aussagen über Kurierbarkeit, Krankheitsausdehnung und Behandlung bereits an vierter Stelle nannten. Allgemein zeigte sich ein umso höheres Informationsbedürfnis, je stärker die Auswirkung von Erkrankung oder Behandlung auf die Sexualität war. Jüngere PatientInnen hatten im Mittel ein höheres Bedürfnis nach Unterstützung. Allerdings befand sich in beiden Studien ein grösserer Teil der Befragten noch in Behandlung. Häufig wird die Sexualität aber erst nach deren Abschluss zum Thema, was nicht explizit berücksichtigt wurde.

Eine Verminderung der Lebensqualität durch sexuelle Probleme nach Krebs ist bei Männern und Frauen unbestritten (4, 5), wird aber je nach Patientenkollektiv unterschiedlich gewichtet. Selbst bei Männern nach Prostata-Ca wird über eine ausgeprägte Heterogenität der Auswirkungen von sexuellen Funktionsstörungen auf die Lebensqualität berichtet (6).

Nicht für jeden Patienten ist die Behebung einer sexualrelevanten Einschränkung wichtig. Patienten bringen u.U. bereits vorbestehende sexuelle bzw. Beziehungs-Probleme mit. Eine Funktionseinschränkung kann auch ein durchaus willkommener Anlass sein, auf diesen Lebensbereich zu verzichten und es mit den Krankheits- bzw. Therapiefolgen zu erklären. Entscheidend für einen Unterstützungsbedarf ist darum nicht die objektive Dysfunktion, sondern der durch die Sexualstörung entstehende subjektive Leidensdruck.

Kommunikation

Schwierigkeiten im Bereich Sexualität werden von den Patienten kaum selbst angesprochen. Jeder zweite bis dritte Patient erwartet ein aktives Ansprechen des Themas durch den Arzt (7). Seitens der Behandler wird dies auf Grund von Annahmen bezüglich Alter, Geschlecht, Diagnose, Kultur oder Beziehungsstatus vermieden (8). Je nach PatientIn mögen die Annahmen richtig sein, jedoch kritisieren die Autoren deren unüberprüften aber dennoch handlungsleitenden Einfluss.

Eigene Unsicherheiten oder Hemmungen der Behandler im Bereich Sexualität haben einen Einfluss darauf, ob das Thema angesprochen wird. Auch eine antizipierte Überforderung mit der Antwort des Patienten kann sich hemmend auswirken. Wesentliche Voraussetzung für ein Ansprechen ist die Verfügbarkeit eines entsprechend qualifizierten Unterstützungsangebots.

Auswirkungen von Erkrankung oder Behandlung auf die Sexualität

Für zahlreiche Patientengruppen bestehen inzwischen Daten zu den Auswirkungen von Erkrankung oder Behandlung auf die Sexualfunktion (9, 10). Die Häufigkeit von sexuellen Beeinträchtigungen reicht von 20% bis nahezu 100%, je nach Patientenkollektiv, Krankheitsdiagnose und Art der Behandlung. Methodische Probleme bestehen in der Operationalisierung: Wie ist eine Störung bzw. Veränderung der Sexualfunktion zu messen, wie der Vergleich zur Situation vor der Erkrankung zuverlässig herzustellen? Sind PatientInnen bereit, über diesen Lebensbereich offen Auskunft zu geben?

Bei Frauen sind häufig zu beobachtende Folgeprobleme verminderte vaginale Lubrikation und Schmerzen beim Geschlechtsverkehr. Je nach Behandlung kann eine vaginale Atrophie oder Stenose auftreten. Bei Körperbildveränderungen (z.B. nach Ablatio bei MammaCa) und damit assoziierter Verunsicherung oder Selbstwertverminderung wird das in der Sexualität besonders sensible Zusammenspiel zwischen Körper und Psyche deutlich.

Bei den Männern ist das häufigste sexuelle Folgeproblem die Erektile Dysfunktion. Diese tritt prominent nach Prostata-Ca auf, kann aber durchaus auch eine Therapiefolge nach chirurgischen Eingriffen oder Radiotherapie im kleinen Becken oder unspezifisch nach für Nerven oder Gefäße belastender Chemotherapie sein. Eine längere Zeit unbehandelte Erektile Dysfunktion kann zu einer Schwellkörperatrophie führen; ist diese fortgeschritten, ist eine penile Rehabilitation in der Regel nicht mehr möglich. In den letzten Jahren rückte darum die Wichtigkeit eines regelmässigen Schwellkörpertrainings ins Blickfeld. Eine weitere Folge der radikalen Prostatektomie ist eine Verkürzung des Penis (durch die Anastomose). Weniger häufig sind Veränderungen der Ejakulation (trocken/retrograd).

Sexuelle Folgeprobleme bei beiden Geschlechtern können sein: Erkrankungs- oder behandlungsbedingte Infertilität; chronische Fatigue mit Beeinträchtigung der sexuellen Aktivität und Appetenz; Schmerzen oder Missempfindungen durch Narbengewebe oder Lageveränderung innerer Organe; verändertes oder vermindertes Empfinden bis zu Taubheit bestimmter Körperteile auf Grund chirurgischer

Eingriffe, Neurotoxizität oder als psychologische Folge; Veränderung oder Ausbleiben des Orgasmus aufgrund organischer oder psychischer Veränderungen. Verminderte Appetenz ist geschlechtsunabhängig häufig; sie kann medikamentös (einschliesslich psychiatrischer Medikation!) und/oder (anti)-hormoninduziert, krankheits- bzw. behandlungsbedingt sowie psychosozial verursacht sein. Die antihormonelle Therapie ist zudem bei beiden Geschlechtern mit individuell sehr unterschiedlich beeinträchtigenden Folgeproblemen wie Hitzewallungen, Fatigue, emotionaler Labilität und bei Männern Gynäkomastie verbunden. Bei knochenmarktransplantierten PatientInnen kann eine GvHD zu genitalen Veränderungen, Schmerzen und Entzündungen führen. Die allgemeine Empfindlichkeit gegenüber Erregern lässt sexuelle Aktivität u.U. als zu gefährlich erscheinen. Selten kommt auch gesteigertes sexuelles Verlangen vor, z.B. vor dem Hintergrund einer Enthemmung bei Tumoren des ZNS oder auch angesichts des gesteigerten Bewusstseins für die Endlichkeit des Lebens, was Verschiebung von Prioritäten oder Verabschiedung moralischer Hemmfaktoren mit sich bringen kann.

Psycho-Soziale Aspekte

Sexualstörungen entstehen in der Regel nicht durch eine einzige, isolierte Ursache, sondern sind ein komplexes Zusammenspiel aus folgenden Ebenen (11):

- Biologisch-biomedizinische Ebene
- Individualpsychologische Ebene
Wie gehen Patient und Partner mit der Einschränkung um? Welche Copingstrategien stehen zur Verfügung? Wie wichtig ist einer Person die Sexualität und welchen Stellenwert hat sie in Bezug auf Identität, Selbstwert, Lebenszufriedenheit? Welche sexuelle Lernentwicklung hat eine Person durchlaufen - kann sie sexuelle Erregung spüren, steigern, im Körper verteilen? Gibt es Gefühle von Scham, Angst, Ekel und wie wird damit umgegangen? Bestehen Tabus oder Traumatisierungen?
- Partnerschaftliche Ebene
Welche Bedeutung hat die Sexualität in der Beziehung? Wie war die Zufriedenheit sexuell und in der Beziehung vor der Erkrankung? Kann über Gefühle und Bedürfnisse kommuniziert werden?
- Soziokulturelle Ebene
Welche Bedeutung hat die Sexualität in der Herkunftskultur? Was ist erlaubt, was wird negativ bewertet? Wie geht die Person mit diesen kulturellen Vorgaben um?

Eine erfolgreiche sexualmedizinisch/-therapeutische Behandlung basiert auf einer Erfassung der Gesamtsituation und der relevanten Wirkfaktoren und leitet daraus ein massgeschneidertes Therapiekonzept ab.

Körperbild, Selbstwert, Identität

Die Selbstdefinition der eigenen Attraktivität beeinflusst, ob sich eine Person dem Partner sexuell zeigt/zumutet. Hier liegt üblicherweise bei Männern der Fokus stärker auf der Funktionsfähigkeit: Ist diese beschädigt oder nicht mehr in gleicher Weise abrufbar, führt dies zu Verunsicherung, Selbstwert- und Identitätskrisen und in der Folge nicht selten zu Rückzug und depressiver Entwicklung. Bei Frauen zeigen sich entsprechende Prozesse, wenn sie sich selbst als nicht mehr attraktiv einschätzen. Körperbildveränderungen führen hier ebenfalls zu Verunsicherung, Selbstwert- und Identitätskrisen.

Auswirkung auf PartnerInnen

Die Belastungswerte von Partnern und besonders von Partnerinnen von Krebspatienten sind vergleichbar mit jenen der Patienten. Auch bei ihnen sind Angst und Depressionswerte erhöht; beides geht mit einer Abnahme der Libido einher.

Coping

Die Neuerschliessung der Sexualität nach einer Krebserkrankung ist in den meisten Fällen mit verändertem Erleben, veränderter Funktionsfähigkeit, Gefühlen von Trauer, Vulnerabilität, Verunsicherung und Versagensangst verbunden. Diese Erlebensqualitäten sind in unserer Kultur weitgehend tabuisiert. Eine verbreitete Strategie im Umgang damit ist Vermeidung, wodurch jedoch die Aufrechterhaltung der Symptomatik unterstützt wird. Im klinischen Alltag besteht darum eine Sexualberatung/-therapie zu Beginn oft darin, den Betroffenen die Konsequenzen des vermeidenden Verhaltens sichtbar zu machen und gemeinsam abzuwägen, ob eine Konfrontation mit dem unliebsamen Erleben sich im Dienste einer Neuerschliessung der Sexualität lohnen könnte.

Conclusion

Die Sexualität in der Onkologie wird in allen Studien als ungenügend adressiert bewertet. Zwar ist der Erhalt der Sexualfunktion nur für einen Teil der PatientInnen wichtig bzw. deren Verlust mit verminderter Lebensqualität assoziiert. Was in der Sexualtherapie gilt, trifft damit auch im onko-sexologischen Bereich zu: Die Indikation für eine Unterstützung oder Behandlung ergibt sich aus dem subjektiven Leidensdruck des Betroffenen. Rückzug und Vermeidung von Sexualität sind Copingstrategien,

die eine Persistenz der vorhandenen sexuellen Symptomatik bzw. Dysfunktion unterstützen. Häufig rückt die Sexualität erst nach Abschluss der Behandlung wieder vermehrt in den Fokus der Aufmerksamkeit. Die involvierten Fachpersonen sollten diesen Lebensbereich möglichst in allen Phasen der Behandlung, verstärkt aber auch im Zeitraum der Nachsorge aktiv ansprechen.

Referenzen

1. Ess S, Herrmann C. Cancer Survivors – eine stark wachsende Bevölkerungsgruppe. Schweizer Krebsbulletin 34: 281-284, 2014.
2. Navarra S, Eichenberger C, Fluri M, et al. Psychosoziale Onkologie in der Schweiz. Krebsliga Schweiz, 2005.
3. Hautamäki-Lamminen K., Lipiäinen L., Beaver K., Lehto J., Kellokumpu-Lehtinen P-L. (2013). Identifying cancer patients with greater need for information about sexual issues. European Journal of Oncology Nursing 17: 9-15, 2013.
4. NCCN Guidelines Survivorship: Sexual Dysfunction (Female). J Nat Compr Canc Netw 12: 184-192, 2014.
5. NCCN Guidelines Survivorship: Sexual Dysfunction (Male). J Nat Compr Canc Netw 12: 356-363, 2014.
6. Penson D. The Effect of Erectile Dysfunction on Quality of Life Following Treatment for Localized Prostate Cancer. Rev Urol 3: 113-119, 2001.
7. Buddeberg C, Bitton A, Eijsten A, Casella R. Management eines Tabus. Expect Studie: Therapie der erektilen Dysfunktion aus der Sicht von Ärzten und Patienten. ARS Medici 14: 689-693, 2007.
8. Hordern A, Street A. Communicating about patient sexuality and intimacy after cancer: mismatched expectations and unmet needs. Med J Aust 186: 224-227, 2007.
9. Bober S, Sacher Varela V. Sexuality in Adult Cancer Survivors: Challenges and Intervention. Journal of Clinical Oncology 30: 3712-3719, 2012.
10. Ntekim A. Sexual Dysfunction Among Cancer Survivors. In: Gostasebi A. (Hrsg.) Sexual Dysfunctions - Special Issues. Download unter: <http://www.intechopen.com/books/sexual-dysfunctions-special-issues/sexual-dysfunction-among-cancer-survivors>.
11. Bitzer J. Sexualstörungen. Suchen Sie nach biologischen, psychologischen und sozialen Ursachen. Hausarzt Praxis 9: 9-13, 2006.

Korrespondenz:

Stefan Mamié, Dipl. Psych. FH
Psychoonkologischer Psychotherapeut SGPO
Sexualtherapeut DAS Uni Basel
Praxis: Rothüslweg 17
CH-8200 Schaffhausen
www.stefanmamie.ch
stefan.mamie@gmx.ch

Cancer Center Graubünden

Roger von Moos, Richard Cathomas, Ulrich Mey, Markus Furrer, Manfred Odermatt, Peter Fehr, Stefan Kneifel, Daniel Zwahlen

Das Kantonsspital Graubünden (KSGR) ist als Zentrumsklinik der Südostschweiz ausgelegt. Das Einzugsgebiet umfasst den Kanton Graubünden, das Sarganserland sowie einen Teil des St. Galler Rheintals. Mittels Kooperationsverträgen sind das Kantonsspital Glarus sowie das Liechtensteinische Landesspital in Vaduz für Zentrumsleistungen an das KSGR angebunden.

Innerhalb des Kantonsspitals genießt das Cancer Center eine sehr starke Stellung. Die Onkologie wurde im Jahre 1994 unter Dr. Fritz Egli am KSGR ins Leben gerufen. Seit 2004 erfuhr die Onkologie einen massiven Ausbau. Heute werden über 90% der von Krebs betroffenen Personen in unserem Kanton durch das Cancer Center Grau-

Abbildung 1a.
Versorgungsgebiet.

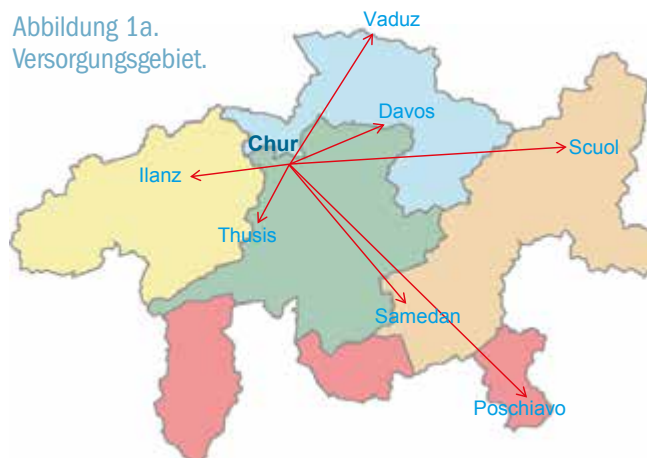


Abbildung 1b: Onkologen mit ihrem Dienstfahrzeug.

bünden interdisziplinär und interprofessionell betreut. Dabei kommt dem Cancer Network Graubünden eine entscheidende Rolle zu. Die Versorgung funktioniert auf der Basis zentral/dezentral. Fast alle umliegenden Kliniken werden mittels Konsiliardienst vor Ort von einem Onkologen versorgt (**Abbildung 1a/b**). Dabei werden Therapien, wenn immer möglich, lokal erbracht, zentralisiert sind die Tumorfallbesprechungen im Rahmen der diversen Tumorboards, sowie die interprofessionelle Betreuung von Patienten, die Spezialabteilungen und spezialisierte Diagnostik benötigen. Ebenso wird die onkologische Weiterbildung am KSGR den peripheren Kliniken via Telemedizin zur Verfügung gestellt.

Das Cancer Center Graubünden umfasst heute verschiedene Teams von multidisziplinären Gruppen.

Im Folgenden wird auf diese Gruppen detailliert eingegangen.

Medizinische Onkologie/Hämatologie

Die medizinische Onkologie beschäftigt insgesamt 45 Personen, davon 13 ärztliche Mitarbeiter (Organisation siehe **Abbildung 2**). Es werden insgesamt mehr als 1'000 Patienten mit neuen Krebsdiagnosen pro Jahr gezählt und total im Netzwerk rund 20'000 Konsultationen pro Jahr erbracht. Dabei stehen Brustkrebs, Lungenkrebs, Prostatakarzinome und gastrointestinale Tumoren im Vordergrund. Die zentral dezentrale Versorgung im Netzwerk stellt dabei einen Vorteil im Sinne eines einheitlichen flächendeckenden Versorgungskonzepts dar, auf der anderen Seite ist es enorm herausfordernd, eine solch komplexe Organisation zu gewährleisten. Über 90% der medizinisch onkologischen Versorgung erfolgt hierbei ambulant, 10% auf einer spezialisierten Abteilung, wobei die Behandlung zusammen mit der Radioonkologie und der Nuklearmedizin unter Einbezug der inneren Medizin erfolgt. Damit ist eine multidisziplinäre

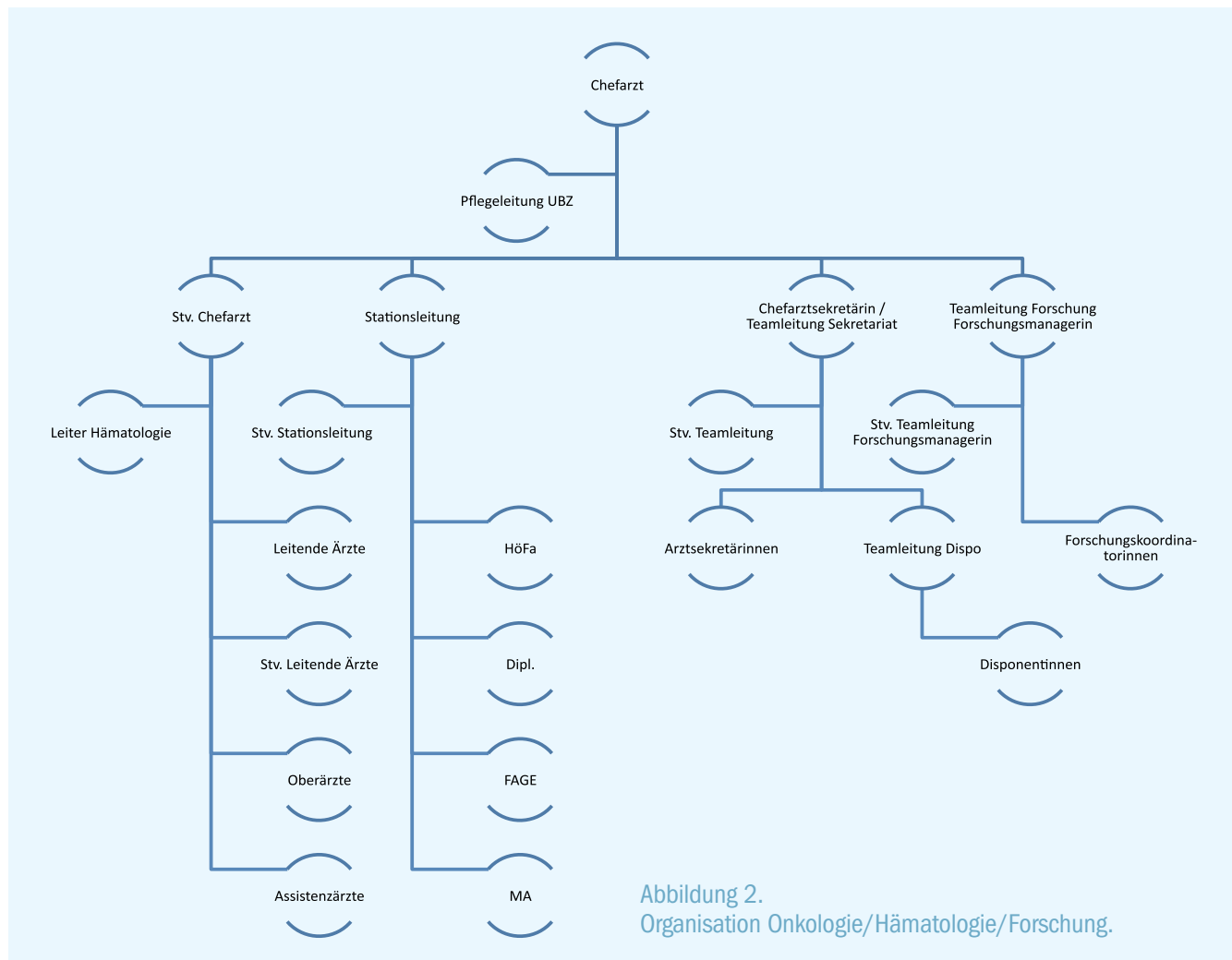


Abbildung 2.
Organisation Onkologie/Hämatologie/Forschung.

näre Betreuung der meist an verschiedenen Problemen leidenden Patienten mit hohem Komplexitätsgrad möglich. Durch den Einbezug der Spezialisten der inneren Medizin können die mannigfachen Organprobleme, sei es verursacht durch die Tumorerkrankung oder als Komplikation der tumorspezifischen Therapie, optimal gemanagt werden.

Die medizinische Onkologie ist eine Weiterbildungsstätte der Kategorie A und ist in der Lage, drei Personen in medizinischer Onkologie weiterzubilden. Damit wird der Bedarf der erweiterten Region gedeckt.

Die Onkologie KSGR ist eines der grössten klinischen Studienzentren der Schweiz. Studien werden zusammen mit der SAKK, der IBCSG, der EORTC und anderen kooperativen Gruppen durchgeführt. Auch eigene Studien, mono- aber auch multizentrisch, werden durchgeführt. Ebenso findet eine Zusammenarbeit mit der pharmazeutischen Industrie statt. Hier sind wir in der Lage, hochmoderne innovative Therapien im Rahmen von Immuntherapien aber auch im Bereich der molekularen Onkologie anzubieten.

Radio-Onkologie

Das Institut für Radio-Onkologie am Kantonsspital Graubünden verfügt über zwei Linearbeschleuniger. Mit der Maschine des Typs TrueBeam®/EDGE® der Firma Varian Medical Systems® kann ein breites Spektrum der stereotaktischen Radiotherapie und Radiochirurgie abgedeckt (Abbildung 3) werden, einschliesslich der Prozeduren für ZNS-Tumore/Metastasen und der extrakraniellen SBRT. Zusätzlich ist ein «organ tracking» mit dem Calypso® System möglich, welches für die präzise Bestrahlung lokalisierter Tumore der Prostata eingesetzt wird. Im Jahr 2016 behandelten wir knapp 800 Patientinnen und Patienten mit «state-of-the-art» Behandlungs-Algorithmen, einschliesslich modulierter Techniken wie IMRT und VMAT in Kombination mit Bildführung («Image-Guidance») und der atemgesteuerten Bestrahlung für Patientinnen mit Mammakarzinom. Die räumliche Nachbarschaft zu den Instituten für Radiologie und Nuklearmedizin ermöglicht die enge Zusammenarbeit und fördert das Verwenden von MRT und PET/CT für die Bestrahlungsplanung in der Routine. Patientinnen und Patienten, die eine Brachytherapie benötigen, werden an unseren Partnerinstitutionen wie den Kantonsspitalern St. Gallen und Winterthur, dem Inselspital Bern und dem Universitätsspital Zürich behandelt. Am Institut für Radio-Onkologie werden alle Tumorentitäten behandelt nachdem diese an den jeweiligen Tumorboards vorgestellt wurden. Patientinnen und Patienten, die für spezielle Therapiemodalitäten wie Protonentherapie oder Hyperthermie in Frage kommen, können an den jeweiligen virtuellen Tumorboards vorgestellt, diskutiert und ohne



Abbildung 3. True Beam erlaubt Radiochirurgie und stereotaktische Bestrahlungen.

Zeitverzögerung überwiesen werden. Um Patientinnen und Patienten in der Südostschweiz radio-onkologisch optimal zu versorgen, bieten wir an unseren Partnerspitälern Sprechstunden vor Ort an. Die Klinische Forschung ist ein wichtiges Standbein des Instituts für Radio-Onkologie und ermöglicht es, an nationalen und internationalen Protokollen in Kooperation mit der Abteilung für klinische Forschung teilzunehmen.

Nuklearmedizin und PET/CT Zentrum

Die Nuklearmedizin des KSGR bietet alle modernen Untersuchungsmodalitäten an. Es stehen ein PET/CT sowie zwei SPECT-fähige Gammakameras zur Verfügung, davon eine mit der Möglichkeit zu SPECT/CT-Hybridbildgebung. Neben der Diagnostik steht auch die Möglichkeit zu ambulanten und stationären Therapien mit radioaktiven Stoffen zur Verfügung. Speziell letztere kommen immer mehr zum Einsatz und zeigen aktuell die höchste jährliche Steigerungsrate im KSGR. Behandelt werden vor allem Skelettmetastasen von Prostatakarzinomen sowie Schilddrüsenkarzinome. Mit den aktuell in der Forschung

befindlichen diagnostischen und therapeutischen Tracern ist hier auch für die Zukunft ein substantieller Zuwachs zu erwarten. Im Jahre 2016 wurden insgesamt 4'355 Patienten untersucht, davon knapp 1'200 mittels PET/CT.

Neben den diagnostischen Untersuchungen bietet die Nuklearmedizin auch eine umfassende Schilddrüsenprechstunde mit den gängigen diagnostischen (klinische und laborchemische Untersuchungen, Szintigraphie, Ultraschall, Feinnadelpunktion) und therapeutischen (medikamentöse Therapie sowie Radiojodbehandlung) Verfahren an. Knapp 700 Konsultationen sind hier pro Jahr zu verzeichnen.

Palliative Care Center

Das Palliative Care Center des KSGR bietet Palliativmedizin für onkologische und nicht onkologische Patienten an. Die einzige zertifizierte Einheit im Kanton Graubünden ist am KSGR angesiedelt. Dabei werden Patienten stationär aber auch im ambulanten Setting durch ein interprofessionelles Team aus Ärzten und Pflege betreut. Ein mobiles Team erbringt auch Leistungen an anderen Kliniken. Ein palliativer Brückendienst ist für einzelne Gegenden bereits implementiert worden, ein weiterer Ausbau ist hier geplant.

Brustzentrum des Kantonsspitals Graubünden

Die Spezialisten des Brustzentrums des Kantonsspitals Graubünden betreuen Patientinnen mit gutartigen und bösartigen Brusterkrankungen. Die Mitarbeitenden sind in der frühzeitigen Diagnostik des Mammakarzinoms im Rahmen des kantonalen Donna Screening Programms involviert. Weiter führen sie Diagnostik, Therapie und Nachsorge bei Patientinnen mit frühem und fortgeschrittenem Mammakarzinom durch. Sämtliche Fälle werden einmal wöchentlich am interdisziplinären Tumorboard besprochen. Hier wird bei allen Patientinnen mit Brustkrebs oder Vorstufen vor einer geplanten Behandlung (z.B. Operation oder neoadjuvante Chemotherapie) die optimale Therapiestrategie festgelegt. Am postoperativen Tumorboard werden die operierten Patientinnen besprochen und die weiteren Therapieschritte festgelegt (adjuvante Systemtherapie, Radiotherapie). An den Tumorboards nehmen jeweils die Kernteammitglieder der Radiologie, Pathologie, Onkochirurgie (Frauenklinik), plastische Chirurgie, Radioonkologie, Onkologie und Breast Care Nurses teil. Weiter werden sie unterstützt von Spezialisten der Nuklearmedizin, der Reproduktionsmedizin, den Study Nurses und Datenmanagerinnen. Die Patientinnen werden während des Abklärungs-, Behandlungs- und Nachsorgeprozesses kontinuierlich durch die Breast Care Nurses betreut. Ihnen zur Seite stehen Physiotherapeutinnen, Psychoonkologinnen, Schmerzspezialistinnen und Sozial-

arbeiterinnen. Wir bieten den Patientinnen zusätzlich komplementärmedizinische Methoden an.

Am Brustzentrum werden jährlich 130 Neuerkrankungen diagnostiziert und 200 Brustoperationen, inklusive Brustrekonstruktionen, durchgeführt. Eine Zertifizierung des Brustzentrums wird im Jahr 2017 angestrebt.

Wir fördern und führen Brustkrebsforschung durch. Regelmässig werden Patientinnen in nationalen (SAKK) und internationalen Studien eingeschlossen.

Zentrum für gynäkologische Malignome

Praktisch alle gynäkologischen Malignome des Kantons werden im Kantonsspital Graubünden behandelt. Jährlich werden 60 Patientinnen am interdisziplinären Zentrum betreut. Alle Patientinnen werden an wöchentlichen Tumorboards besprochen. Die personelle Zusammensetzung ist dieselbe wie beim Tumorboard der Brustkrebspatientinnen. Auch bei diesen Tumorentitäten (Ovar, Endometrium, Zervix, Vagina und Vulva) werden alle Patientinnen prätherapeutisch und postoperativ besprochen, um das individuelle Therapieprozedere festzulegen. Die Operationen finden dabei in der Frauenklinik u.a. in Zusammenarbeit mit der Viszeralchirurgie und der Urologie statt. Dabei werden beim Zervix- und Endometriumkarzinom die minimal invasiven Operationstechniken (Laparoskopie inkl. Lymphonodektomie pelvin und paraaortal) angewendet. Die nötigen System- und Radiotherapien werden von den Kollegen der Onkologie resp. Radioonkologie des Kantonsspitals Graubünden durchgeführt. Auch bei gynäkologischen Malignomen werden regelmässig Patientinnen in nationale (SAKK) und internationale Studien eingeschlossen.

Thoraxzentrum

Das Kantonsspital Graubünden darf auf eine lange Tradition einer Thoraxchirurgie mit nationaler und internationaler Ausstrahlung zurückblicken.

In den frühen 1990er-Jahren haben wir bei der Innovation und Entwicklung der minimal invasiven Techniken [anfänglich «Video-Thorakoskopie» später unter dem Begriff «VATS» (Videoskopisch assistierte Thoraxchirurgie)] an vorderster Front mitgearbeitet. Anfänglich hatte diese Technologie v.a. bei nicht-onkologischen Indikationen ihren Stellenwert, mittlerweile operieren wir mehr als die Hälfte aller Bronchus-Karzinom-Patienten in der thorakoskopischen Technik. Die Zugänge haben wir dabei konsequent standardisiert und glauben, dass wir bei der derzeitigen Indikationsstellung (T1-2 N0-1 Tumoren) eine onkologisch nicht nur gleichwertige chirurgische Therapie gegenüber den offenen traditionellen Verfahren bieten, sondern sogar eine präzisere und durch das mini-



mierte Operationstrauma auch möglicherweise prognostisch bessere chirurgische Technik anbieten.

Bei mediastinalen Tumoren setzen wir ausserdem seit mehreren Jahren die Da-Vinci-Technologie ein und seit wir den neuen Da-Vinci Xi zur Verfügung haben, wurde auch ein Lobektomie-Programm initialisiert.

Bei grossvolumigen Tumoren oder Thoraxwandinfiltrationen zögern wir nicht, auch ausgedehnte Resektionen mit anschliessenden plastisch rekonstruktiven Verfahren einzusetzen.

Bei in den letzten Jahren regelmässig ca. 50 anatomischen onkologischen Resektionen gehören wir thoraxchirurgisch zu den mittelgrossen Schweizer Zentren. Unser Team ist dabei mit einem Chefarzt, einem Leitenden Arzt und 2 Oberärzten von einer früheren «One-Man-Show» zu einer kompetenten thoraxchirurgischen Truppe herangereift.

Die sehr kurzen Wege und das gute gegenseitige Einverständnis gewähren an unserem Zentrumsspital eine optimale interdisziplinäre Kommunikation nicht nur mit unseren Kollegen der Pneumologie und Thorax-Onkologie, sondern auch mit der Radiologie und Radio-Onkologie und v.a. auch mit der Nuklearmedizin. Dies betrifft nicht nur die präoperativen Abklärungen, sondern auch die Nachsorge.

Selbstverständlich legen wir grossen Wert auf die kritische wissenschaftliche Analyse unseres eigenen Krankheitsgutes und engagieren uns auch zusammen mit un-

Abbildung 4a/b.
Operation mit
DaVinci Roboter.

seren Kollegen der Onkologie bei den SAKK-Studien. Als thoraxchirurgische Kategorie B-Weiterbildungsstätte ist uns das chirurgische Teaching sehr wichtig und wir leisten auch unsere Beiträge bei der thoraxchirurgischen Aus- und Weiterbildung des nicht-ärztlichen OP- und Intensivstation-Personals.

Zentrum für GI Tumoren

Tumore, die im Gastrointestinaltrakt entstehen, werden in enger Zusammenarbeit zwischen Gastroenterologen, Onkologen, Radiologen, Strahlentherapeuten, Nuklearmedizinern, Endokrinologen, Pathologen und Chirurgen behandelt. Das multidisziplinäre Tumorboard ist hierbei die unverzichtbare Schnittstelle, wo Informationen zusammengetragen, besprochen und ein Konsens hinsichtlich weiterem Vorgehen oder Therapiekonzept beschlossen werden. Obwohl medikamentöse und interventionelle Therapieoptionen eine laufende Erweiterung erfahren, hat die chirurgische Therapie keineswegs an Bedeutung verloren. Insbesondere die Lebermetastasenchirurgie konnte unter

Verwendung moderner Resektionstechniken wie Pfortaderembolisation zur präoperativen Leberregeneration und two-stage Eingriffen zur Erweiterung der Indikation bei Befall beider Leberlappen ausgebaut werden. In der Pankreas- und Leberchirurgie wird zunehmend auch der minimal invasive Weg (Laparoskopie) zur Resektion eingesetzt. Sehr komplexe Eingriffe wie die Resektion des Pankreaskopfes (Whipple) oder zentrale Leberresektionen werden konventionell über einen offenen Zugang durchgeführt. Sehr komplexe Resektionen, wie etwa hiläre Cholangiokarzinome, werden in Zusammenarbeit mit den hochspezialisierten Leberchirurgen der Universität Genf am Standort Chur angeboten.

Im Rahmen der zunehmend häufiger diagnostizierten neuroendokrinen Tumoren wird ein diversifiziertes Management angestrebt, wo die Zusammenarbeit mit der europäisch führenden Nuklearmedizin der Universität Basel hervorzuheben ist. Sämtliche Patienten mit neuroendokrinen Tumoren werden im Register der Universität Bern dokumentiert.

Zentrum für urogenitale Tumoren

Patienten mit urogenitalen Tumoren werden multidisziplinär gemäss den internen Guidelines und definierten Standards besprochen und behandelt. Seit April 2012 werden die Patienten mit urologischen Tumoren in einem spezialisierten uro-onkologischen Tumorboard vorgestellt und das Therapiemanagement besprochen.

Mit diesem Schritt und der Einführung des elektronischen Tumorboardprotokolles wurde eine substantielle Verbesserung im Behandlungsprozess und der Diskussionskultur erreicht, weil damit diesen sehr häufigen Tumorentitäten mehr Zeit eingeräumt wurde. Im vergangenen Jahr wurden 563 Patienten im Tumorboard besprochen, was einer Steigerung von 53% im Vergleich zum ersten vollständigen Kalenderjahr (2013) entspricht.

Im interdisziplinären Tumorboard werden die neusten Studienprotokolle vorgestellt und stetig an die laufenden Studien erinnert. Neuste «game changing»-Studien werden besprochen und die sich daraus ergebenden Konsequenzen für unsere Patienten adaptiert. Die gelebte Interdisziplinarität und enge Zusammenarbeit in diesem Fachgebiet führt dazu, dass das KSGR am meisten Patienten in Studien der SAKK GU-Gruppe einschliesst.

Nebst dem Tumorboard als Hauptpfeiler im Behandlungspfad setzt die Uro-

logie am KSGR auf die minimal invasive Operationstechnik mit dem Da Vinci Xi Operationsroboter (**Abbildung 4a/b**). Obwohl beim lokalisierten Prostatakarzinom in der low risk Situation die betroffenen Männer mittlerweile v.a. im Rahmen eines Active Surveillance Konzeptes behandelt werden, weist die Urologie am KSGR landesweit eine der höchsten Fallzahlen beim operativ behandelten Prostatakarzinom auf (2016: 102 Da Vinci assistierte Prostatektomien bei insgesamt 148 Da Vinci Operationen).

Forschung

Das Team klinische Forschung besteht aus sechs Studien Koordinatorinnen (**Abbildung 5a/b**), einem Sekretariat und ärztlichen Mitarbeitenden. Pro Jahr werden zwischen

Abbildung 5a. Study Coordinator.

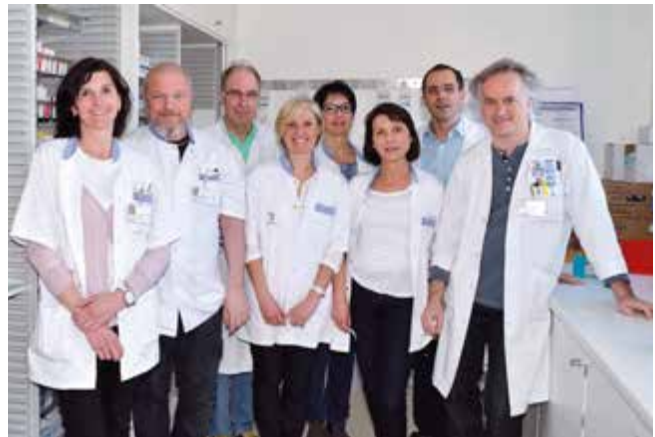


Abbildung 5b. Phase I Team.



90 und 140 Patienten in klinische Studien aufgenommen (Abbildung 6a). Im Rahmen des SAKK Netzwerks belegte das Zentrum Graubünden über die letzten Jahre permanent die Ränge 2 - 4 von 20 Zentren (Abbildung 6b). Das Studienzentrum Graubünden ist auch in der Lage, Studien als Sponsor im Single und Multicenter Setting durchzuführen. Diverse Audits und Inspektionen konnten die Qualität bestätigen. Die Phase I Unit ist von der SAKK zertifiziert und von Novartis als Phase I Zentrum zugelassen. Als eines der wenigen onkologischen Zentren in der Schweiz führt das Cancer Center Graubünden First-in-human Studien durch. Dabei kann auf ein spezialisiertes Team von Pflege und Ärzten zurückgegriffen werden. Eine enge Kooperation in diesem Bereich besteht mit dem IOSI (Istituto Oncologico della Svizzera Italiana) und dem Universitätsspital Zürich. Weitere Details zu den aktuell laufenden Studien können über das Internet angesehen werden (<https://www.ksgr.ch/klinische-forschung>).

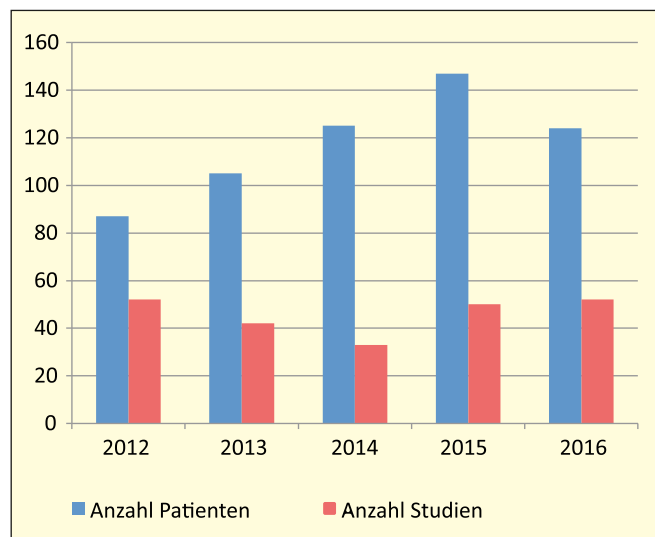


Abbildung 6a.
Studien und Patientenzahl (ohne Register): 2012-2016.

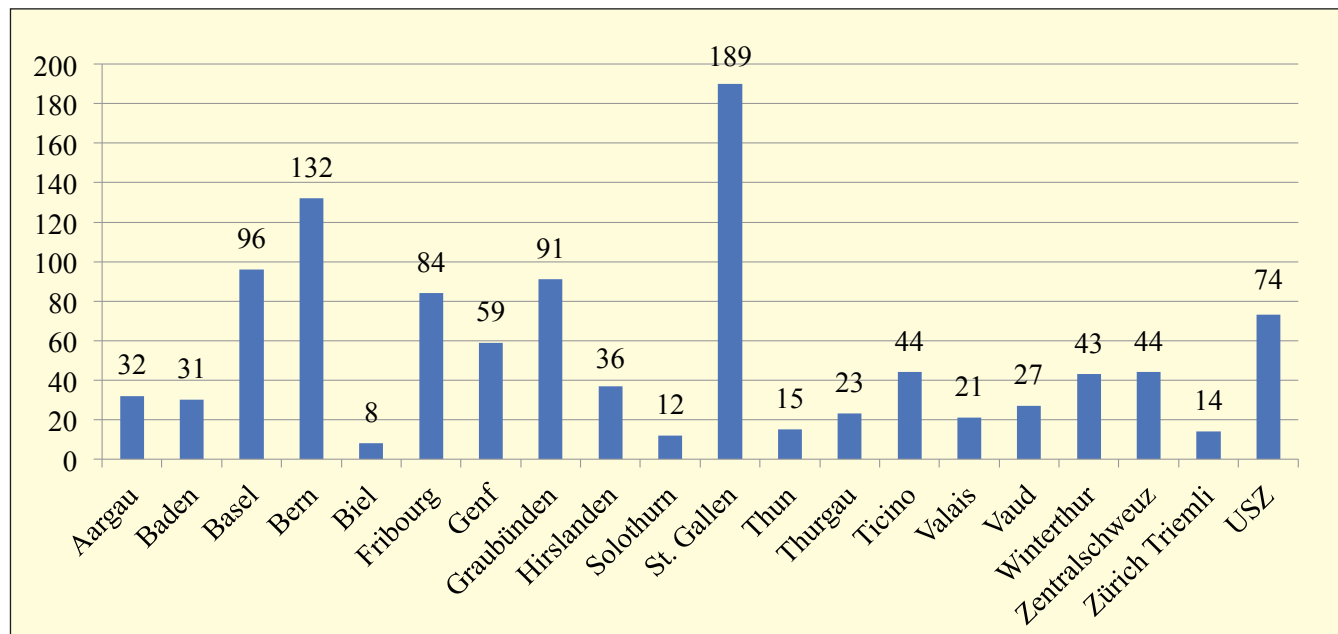


Abbildung 6b.
Studienpatienten innerhalb des SAKK Netzwerks (2016).

Correspondence:

Prof. Dr. Roger von Moos
Chefarzt Onkologie/Hämatologie
Kantonsspital Graubünden
Loëstrasse 170, CH-7000 Chur
roger.vonmoos@ksgr.ch

SAKK 16/14 – Therapie von Lungenkrebs Immuntherapie bei lokal fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC)

Thomas Mühlebach, SAKK Coordinating Center, Bern

Bei rund einem Viertel der Patienten, bei denen NSCLC diagnostiziert wird, liegt ein lokal fortgeschrittenes Stadium mit Befall der hilären und mediastinalen Lymphknoten vor (UICC Stadium IIIA). Die Standardtherapie in diesem Stadium besteht aus einer neoadjuvanten Chemotherapie und einer anschliessenden Tumorresektion. Dennoch kommt es bei rund der Hälfte der Patienten innerhalb von einem Jahr zu einem Tumorprogress oder einem Rezidiv.

In den letzten Jahren haben Immuntherapien bei verschiedenen soliden Tumoren vielversprechende Resultate gezeigt – zum Beispiel die Immun-Checkpoint-Inhibitoren bei der Behandlung des NSCLC. Diese Wirkstoffe aktivieren die T-Zell-vermittelte Anti-Tumor-Antwort und sind in der Regel besser verträglich als herkömmliche Chemotherapien.

In der Studie SAKK 16/14 wird untersucht, ob eine Behandlung mit dem Immun-Checkpoint-Inhibitor MEDI4736 (anti-PD-L1-Antikörper) in Kombination mit der Standardtherapie die Prognose von Patienten mit NSCLC im Stadium IIIA(N2) verbessert und wie verträglich diese Therapie ist. In der einarmigen Studie erhalten alle Patienten während 13 Wochen eine neoadjuvante Chemotherapie plus zwei Zyklen Immuntherapie mit

MEDI4736. Darauf folgt die Tumorresektion und eventuell eine Radiotherapie, falls der Tumor nicht komplett entfernt werden konnte. 4–6 Wochen nach der Operation beginnt man mit der adjuvanten Immuntherapie (750 mg MEDI4736 alle zwei Wochen). Der primäre Endpunkt besteht im ereignisfreien Überleben ein Jahr nach der Tumorresektion.

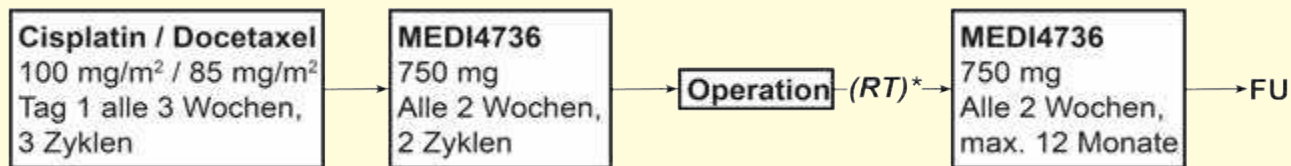
Studienname: *Anti-PD-L1 antibody MEDI4736 in addition to neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IIIA(N2) non-small cell lung cancer (NSCLC). A multicenter, single-arm, phase II trial.*

Teilnehmende Zentren: Kantonsspital Aarau, Kantonsspital Baden, Universitätsspital Basel, Claraspital Basel, Inselspital Bern, Spital STS AG Thun, Kantonsspital Chur, Hôpital Fribourgeois, Hôpitaux Universitaires de Genève, Onkozentrum Hirslanden Zürich, CHUV Lausanne, CCAC Lausanne, Luzerner Kantonsspital, Kantonsspital St.Gallen, IOSI Bellinzona, Kantonsspital Winterthur, Universitätsspital Zürich, Spital Thurgau, Triemli Zürich.

Coordinating Investigator: PD Dr. Sacha Rothschild, Universitätsspital Basel, sacha.rothschild@usb.ch

Clinical Project Manager: Dr. Corinne Rusterholz, SAKK CC Bern, corinne.rusterholz@sakk.ch

Studiendesign: Prospektive, multizentrische einarmige Studie.



*RT = Radiotherapie für Patienten mit unvollständiger Entfernung des Tumors

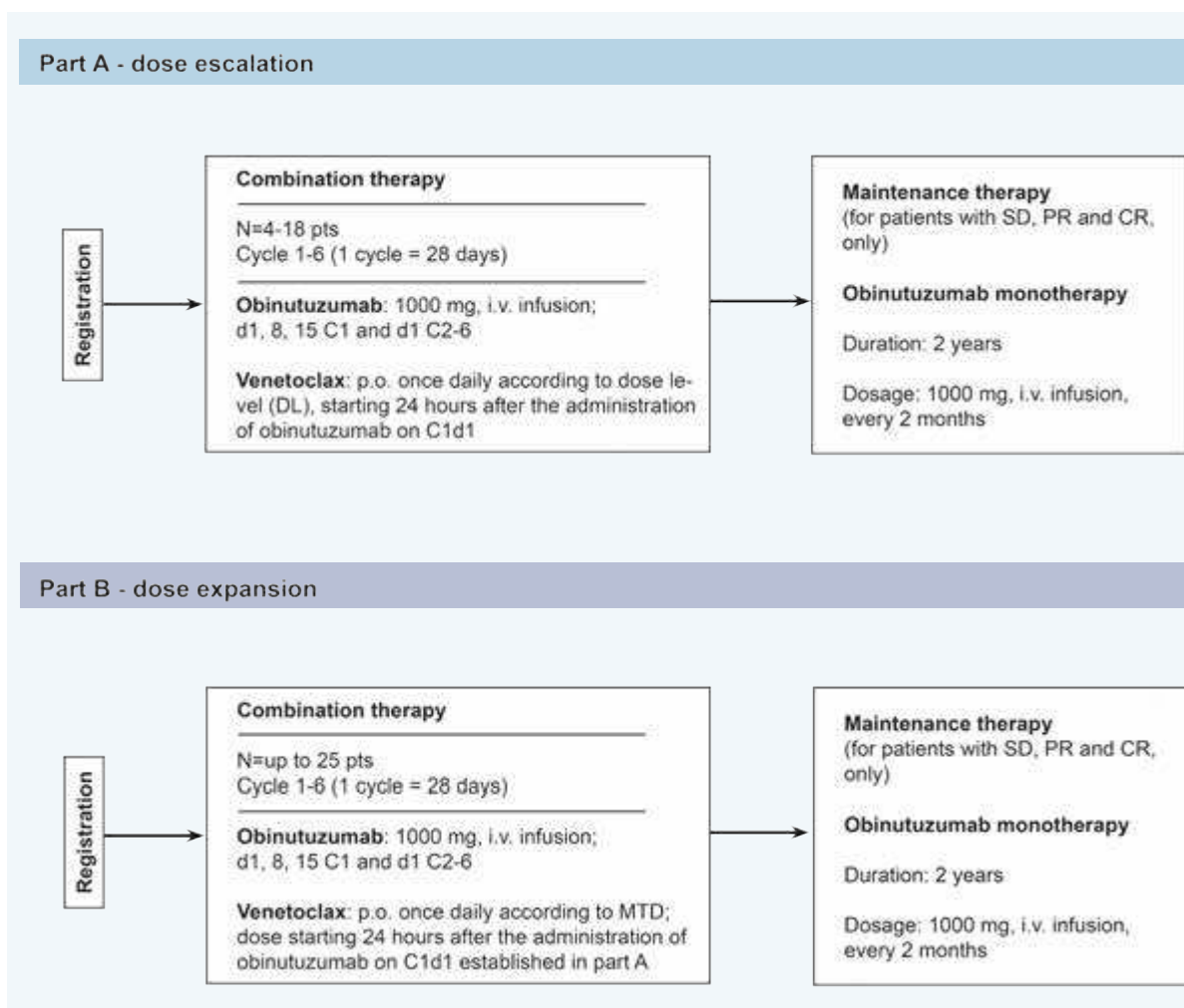
SAKK 35/15 – Obinutuzumab und Venetoclax gegen follikuläre Lymphome

Thomas Mühlebach, SAKK Coordinating Center, Bern

Die Phase I Studie SAKK 35/15 untersucht die Sicherheit, Verträglichkeit und erste, vorläufige Ergebnisse der Wirksamkeit der kombinierten Therapie mit Obinutuzumab und Venetoclax bei Patienten mit bisher unbehandeltem, fortgeschrittenem follikulärem Lymphom. In dieser Studie wird die optimale Dosierung der kombinierten Behandlung mit Obinutuzumab und Venetoclax bestimmt.

Das Medikament Obinutuzumab ist ein monoklonaler Antikörper (Anti-CD20) und Venetoclax ein oral eingenommener Bcl-2-Hemmer. Obinutuzumab ist bereits zugelassen, jedoch bisher nur bei Patienten mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom. Die Obinutuzumab-Dosis in der Studie ist gemäss der Zulassung in der Schweiz festgelegt und wird intravenös verabreicht. Venetoclax ist bisher nur in den USA zugelassen und wird in Tablettenform einge-

Abb 1.
Studiendesign
SAKK 35/15.



nommen. Es wird bei Patienten mit vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie verwendet, jedoch nicht bei Patienten mit follikulärem Lymphom. Die optimale Venetoclaxdosierung in Kombination mit Obinutuzumab wird anhand unterschiedlicher Dosisstärken (auf der Basis von bisher weltweit durchgeführten Studien) in verschiedenen Patientengruppen ermittelt. Die Sicherheit und Verträglichkeit dieser Dosis wird anschliessend noch an einer weiteren Patientengruppe bestätigt.

Die Kombination der beiden Medikamente ist interessant aufgrund der Aktivität der Einzelsubstanzen bei follikulärem Lymphom und von vorklinischen Studien, bei denen die Kombination der Medikamente zu einer gegenseitigen Verstärkung ihrer Wirkung geführt hat. Des Weiteren stellt die Studie eine Chance dar, Patienten eine möglicherweise aktive, gut tolerierbare Primärtherapie ohne eine Chemotherapie zur Verfügung zu stellen.

Das follikuläre Lymphom ist indolent aber bis anhin unheilbar. Charakteristisch für diese Erkrankung ist ihr remittierender Verlauf mit initialem Ansprechen auf die Standardtherapie, invariabel gefolgt von kurzen erkrankungsfreien Intervallen. Trotz Verbesserungen der Be-

handlung in vergangenen Jahren – hauptsächlich durch die Einführung der Standardtherapie mit dem Anti-CD20 monoklonalen Antikörper Rituximab – kommt es bei den meisten Patienten zu einem Rückfall, was nach zusätzlichen Behandlungen verlangt.

Studiendesign: Multizentrische, prospektive, einarmige Phase I Studie mit Dosis-Eskalation und anschliessender Dosisexpansion gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab bis zu 24 Monaten, aber nur für Patienten, die auf die Therapie ansprechen (siehe Abb.1).

Studienname: A phase I trial of obinutuzumab in combination with venetoclax in previously untreated follicular lymphoma patients

Teilnehmende Zentren: Universitätsspital Basel, Inselspital Bern, HUG Genève, Kantonsspital Graubünden, Kantonsspital St.Gallen, IOSI Bellinzona

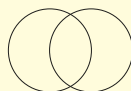
Coordinating Investigator: Dr. Anastasios Stathis, anastasios.stathis@eoc.ch, IOSI Bellinzona

Clinical Project Manager: Dr. Katrin Eckhardt, katrin.eckhardt@sakk.ch, SAKK CC Bern



SECHSTES SYMPOSIUM INTEGRATIVE ONKOLOGIE UND FORSCHUNG

Schwerpunktthema Fasten und Ernährung bei Krebs



27. / 28. Oktober 2017 am Kantonsspital St. Gallen

Leitung: Prof. T. Cerny, Prof. P. Heusser, Dr. M. Schlaeppli, Prof. U. Wolf

Vorträge

Die spirituelle Dimension des Fastens –
Wachstum durch Verzicht
Fasten und moderne Medizin – Mechanismen und Indikationen
Integrative Onkologie: Trends und Highlights 11/2015 – 10/2017
Nahrungssupplemente in der Onkologie

Pater Anselm Grün, Münsterschwarzach
Dr. S. Drinda, Buchinger Klinik Überlingen
PD Dr. A. Templeton, Claraspital Basel
Prof. R. Huber, Uniklinik Freiburg

Fortbildungsworkshops

Fastenkonzepte – Vorbereitung, Durchführung, Nachbereitung

Projekt-Workshops

Mistel und Fieber, Achtsamkeitstraining für das Personal, Heileurythmie für Patientinnen mit Brustkrebs, Pflegeinterventionen bei Schlafstörungen, Integrative Pädiatrie

Weitere Informationen:

www.integrative-oncology.ch / Ermina Zecic, Tel +41 (0)71 494 64 30, mailto: ermina.zecic@kssg.ch

Bewerbungen für den SAKK/Astellas GU-Oncology Award können eingereicht werden

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) und Astellas vergeben 2017 erneut die mit 30'000 CHF dotierte Auszeichnung für herausragende wissenschaftliche oder klinische Leistungen.

SAKK und Astellas haben gemeinsam den Swiss GU-Oncology Award zur Förderung der präklinischen und klinischen Krebsforschung in der Schweiz ins Leben gerufen. Die Auszeichnung wird einem Forscher stellvertretend für eine Forschungsgruppe oder ein Forschungsprojekt verliehen und würdigt eine ausserordentliche wissenschaftliche oder klinische Leistung, die Teil einer wissenschaftlichen Publikation ist.

Der Fokus des SAKK/Astellas GU-Oncology Awards liegt auf spürbaren Verbesserungen in Bezug auf das Patientenmanagement und die Ergebnisse der Behandlung von urogenitalen Krebserkrankungen. Der Preis ist mit CHF 30'000.- dotiert und soll der Weiterführung der Forschungstätigkeit dienen. Das Preisgeld ist daher von der Forschungsgruppe im Rahmen des Forschungsprojektes für laufende und zukünftige Forschungsarbeiten zu verwenden.

Bewerbungen für den SAKK/Astellas GU-Oncology Award 2017 können bis zum 30. September 2017 via E-Mail bei dennis.ammann@sakk.ch eingereicht werden.

Forschungsstipendium für innovative translationale Krebsforschung

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) und Amgen schreiben ein Forschungsstipendium für innovative translationale Krebsforschung aus. Der Preis ist mit 50'000 CHF dotiert.

Ziel des von SAKK und Amgen verliehenen Research Grants ist es, translationale Forschung in der Schweiz zu fördern. Alle zwei Jahre werden neue und aussergewöhnliche Projekte ausgezeichnet, welche dazu beitragen, das Leben von Krebspatientinnen und -patienten zu verbessern.

Bewerben können sich einzelne Forscher oder Forschungsgruppen, die an einem Schweizer Spital oder in einer Schweizer Institution arbeiten. Der Research Grant ist mit CHF 50'000.- dotiert und soll einen wesentlichen wissenschaftlichen Teil des Forschungsprojekts abdecken. Eine unabhängige Jury unter dem Vorsitz von SAKK

Präsident Prof. Roger von Moos wird die Anträge anonymisiert evaluieren und das Siegerprojekt auswählen. Die Preisverleihung findet im Rahmen der SAKK Halbjahresversammlung im November statt und wird im Schweizer Krebsbulletin veröffentlicht. Die Einreichungsfrist endet am 31. August 2017.

Orphan Malignancies Seminar 2017

Am 1. September 2017 findet das diesjährige Orphan Malignancies Seminar zum Thema «Immuntherapie als «Panacea» für seltene Tumorerkrankungen - kann der Einsatz optimiert werden?» statt. Chairs sind PD Dr. med. Richard Cathomas und PD Dr. med. Frank Stenner.

Namhafte Referenten geben am Orphan Malignancies Seminar 2017 eine Übersicht über das Thema. Anhand von Fallbeispielen aus der Praxis soll ein interaktiver Erfahrungsaustausch gefördert werden. Die Teilnehmenden erhalten so die Möglichkeit, mitzudiskutieren und eigene Fragen an die Referenten zu stellen. Das Seminar wird unter dem Patronat der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) durchgeführt.

Referate:

«Theoretical basis of different immunotherapies: current options and the next generation» – Prof. Dr. Lana Kandalaft, CHUV Lausanne

«Identifikation von Kandidaten für Immuntherapie – was bietet die Pathologie» – Dr. med. Sabina Berezowska, Universität Bern

«Übertragbarkeit von Resultaten mit Immuntherapie auf verschiedene Patientengruppen: sind Analogien erlaubt?» – Dr. med. Heinz Läubli, Universitätsspital Basel

«Update zu Kombinationstherapien mit Immuntherapie» – PD Dr. med. Ulf Petrausch

Zeit: 14:00 bis 17.45

Lokalität: Les Trouvailles, Au Premier, 8001 Zürich

Korrespondenz:

Thomas Mühlebach
Communications Manager
Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK)
Effingerstrasse 33, CH-3008 Bern
thomas.muehlebach@sakk.ch

2017

Fortbildungen Formations continues

Onkologiepflege Schweiz
Soins en Oncologie Suisse
Cure Oncologique Svizzera

Fortbildungen der Onkologiepflege Schweiz besuchen und umfassendes Wissen zum Thema Onkologiepflege gewinnen!

06	01.06.2017	Olten	Look Good Feel Better – Den Workshop selbst erleben
	22.06.2017	Olten	Schlechte Nachrichten vermitteln / Psychosoziales Befinden erfassen
07	06.07.2017	Zürich	Gastrointestinale Tumoren I – Kolorektale Tumoren und Magenkarzinom
08	24.08.2017	Olten	Mammakarzinom – Kurs für Fortgeschrittene
	31.08.2017	Zürich	Supportive Care II – Onkologische Notfälle, Extravasation, Schmerz Teil I
09	07.09.2017	Zürich	Supportive Care III – Knochenerkrankungen, Schmerz Teil II
	08.09.2017	Lausanne	8^{ème} journée romande de formation continue
	14.09.2017	Zürich	Primäre Hirntumoren und Hirnmetastasen
	21.09.2017	Zürich	Hämatologische Tumoren II – Akute und chronische Leukämien
	28.09.2017	Olten	Angehörige und ihr Recht auf Unterstützung
10	05.10.2017	Zürich	Lungentumoren – Neueste Therapieansätze, Symptommanagement
	12.10.2017	Olten	NEU: Leben mit und nach einer Krebserkrankung Nachsorge, Arbeitswelt, physische Aktivität, Krebsliga Schweiz
	19.10.2017	Zürich	NEU: Hals-Nasen-Ohren Tumoren / Einführung in die Radiotherapie
	26.10.2017	Zürich	Entscheidungen – gemeinsam treffen Für Pflegende + Ärzte (SGMO Credits)
11	02.11.2017	Olten	NEU: Erkennen von Angst, Depression, suizidale Tendenz / Ethische Aspekte in der Onkologie.
	09.11.2017	Zürich	Orale Tumorthherapie – eine multidisziplinäre Angelegenheit
	16.11.2017	Zürich	NEU: Hauttumoren und Exulzierende Tumoren
	17.11.2017	Bern	Pädiatrische Onkologiepflege Fachtagung (Wiederholung)
	30.11.2017	Zürich	Gastrointestinale Tumoren II Ösophagus-, Pankreas-, Primäre Hepatobiliäre Karzinome
12	07.12.2017	Bern	Gegen Ende des Lebens Aspekte der Patientenverfügung, Vorsorge Auftrag, Gespräche über's Sterben.
	14.–15.12.2017	Zürich	«target» – zielgerichtete und personalisierte Therapien Immunologie und Immunotherapie
Weitere Bildungsangebote			
	27.–28.09.2017 + 09.11.2017	Olten	Einführungskurs für Pflegende in das Fachgebiet Onkologie
	25.10.2017		Tagung für Spitex Mitarbeiter
	08.11.2017		Tagung für Führungspersonen

Lung Cancer Trends by Histologic Subtype in Switzerland

Matthias Lorez¹, Sabine Rohrmann^{2,3}, Rolf Heusser¹, Volker Arndt¹ and the NICER Working Group[§]

¹ National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER), c/o University of Zurich

² Division of Chronic Disease Epidemiology, Epidemiology, Biostatistics and Prevention Institute, University of Zurich

³ Cancer Registry Zurich and Zug, University Hospital Zurich, Zurich

Keywords: Swiss cancer registration, lung cancer incidence, histology, birth cohort.

Introduction

Lung cancer has developed from a rare disease into a common cause of death in many countries, including Switzerland. Lung cancer is the most common cancer related death among men in Switzerland, and the second most common among women, causing 2,000 deaths every year among men, and 1,080 deaths among women, respectively [1]. The lifetime risk of developing lung cancer in Switzerland among men is close to seven out of hundred, six of which will die from it [1]. The corresponding values among women are four out of hundred, three of which will die from it [1]. Because tobacco smoking is the predominant risk factor for lung cancer, we expect lung cancer trends to mirror smoking patterns in the population, albeit with several decades delay for the effect of tobacco to manifest into a detectable cancer [2]. Most smokers begin the habit before age 18, mainly as a consequence of societal and peer-related factors [3]. Persons born around the same time and forming a so-called birth cohort, share general views about socially acceptable or desirable behavior, such as smoking. These views may slowly change in successive birth cohorts, e.g., because the health hazard of smoking became public knowledge since the 1950s [4], giving rise to decreased lung cancer incidence rates for all members of successive birth cohorts.

There is little information available on smoking prevalence in Switzerland before the inception of the Swiss Health Survey SHS [5, 6]. An early estimate of smoking prevalence in Swiss doctors (at least 1 cigarette daily) for 1955 yielded 52% among men and 24% among women [7]. In 1975, the smoking prevalence, representative for the Swiss population, was 52% among men, which declined to 46% (1981), 39% (1997), and 32% (2012) [5, 8]. The corresponding values for women were 29% (1975), 28% (1981), 28% (1997), and 24% (2012), respectively, thus, with only recent indication of a decline, mainly seen in

women < 45 years of age [5, 8]. The data also showed that the smoking prevalence is lower in the German- than in the French/Italian-speaking parts of Switzerland, among both men and women [5, 8].

There are three main histologic subtypes of lung cancer: squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and small cell carcinoma [9]. Smoking can induce them all, but the association is stronger with squamous cell and small cell carcinoma than with adenocarcinoma, which is the leading subtype in never smokers [10]. The type of tobacco product consumed has been shown to exert different risks for different subtypes of lung cancer. Filter-tip cigarettes began replacing unfiltered cigarettes in the 1950s, accompanied by the introduction of low tar, low nicotine brands of tobacco in the markets [11]. Although filter tips and decrease in tar yield have contributed to downward trends of squamous cell and small cell carcinomas, the decrease in nicotine yield may have caused a more complex outcome. Smokers compensated for lower nicotine content with deeper inhalation, which increased the risk for lung cancer at the bronchioloalveolar regions and the smaller bronchi, where adenocarcinoma generally arises [12].

Despite widespread public awareness of the risks associated with smoking, supporting smoking cessation and preventive actions against smoking initiation are still needed, and careful monitoring of lung cancer is one of the key requirements in planning and evaluation of the progress against tobacco-related diseases. This report provides a comprehensive description of lung cancer incidence trends in Switzerland, with a focus on birth cohort-specific changes, stratified by histologic subtype, sex, age at diagnosis, and language region.

Materials and methods

Data sources

Cases of primary malignant lung cancer, defined as codes C33-C34 based on the International Classification of

Diseases, 10th revision (ICD-10) were extracted from the national Swiss cancer dataset, which combines pseudonymized data collected by the cantonal Cancer Registries (CR), and is managed by the National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER) [14]. CRs with at least 23 years of consecutive data since 1989 were selected: CR Zürich and Zug (ZH/ZG), CR Sankt Gallen and Appenzell (SG/AR/AI), CR Basel-Stadt and Basel-Land (BS/BL), CR Graubünden and Glarus (GR/GL), CR Geneva (GE), CR Neuchâtel and Jura (NE/JU), CR Vaud (VD), and CR Valais (VS). These data covered 53% of the total Swiss population in 1989 to 2011, 48% in 2012, and 39% in 2013, due to delayed submission of data to the national dataset by a few registries. In each calendar year, the proportion of cases registered from death certificates only, i.e., with true date of diagnosis unknown, was < 4%, and the proportion of cases with microscopically confirmed diagnosis was > 90%.

Histologic subtypes

Lung cancers were grouped based on the International Classification of Diseases for Oncology, 3rd ed. (ICD-O-3) morphology into adenocarcinoma (AD): M8050, M8140-41, M8143-44, M8190, M8200, M8211, M8230, M8250-55, M8260, M8290, M8310, M8323, M8333, M8430, M8470, M8480-81, M8490, M8550, M8560; squamous cell carcinoma (SQ): M8052, M8070-76, M8078, M8082-84; small cell carcinoma (SM):

M8002, M8041-45; large cell carcinoma (LA): M8012-14, M8082, M8123; other specified cancer: M8003-04, M8021-22, M8030-33, M8200, M8210, M8240-41, M8243-44, M8246, M8249, M8263, M8380, M8507, M8570, M8572, M8574, M8576; and un- or poorly specified cancer: M8010, M8020, M8046, M8000-1 [9]. The lists include only cancer types that were encountered in the dataset.

Statistical methods

CRs were divided into two groups: predominantly German-speaking (ZH/ZG, SG/AR/AI, BS/BL, GR/GL), and predominantly French-speaking (GE, NE/JU, VD, and VS). Observed cases in the German and French regions of Switzerland were multiplied by the inverse population coverage factor to estimate the number of cases expected for the ideal situation of full coverage of cancer registration in each language region, assuming equal cancer risk in the regions not covered as in the regions covered. Estimation of the expected number of cases was specific for language region, sex, year of diagnosis, and 5-year age group. Switzerland was estimated as the sum of both estimated language regions.

Incidence rates are expressed as events per 100,000 person-years (py) of mid-year risk population. All rates, including age group-specific rates, were age-standardized with the direct method using the European standard population [15]. For easier visual separation of incidence trends in

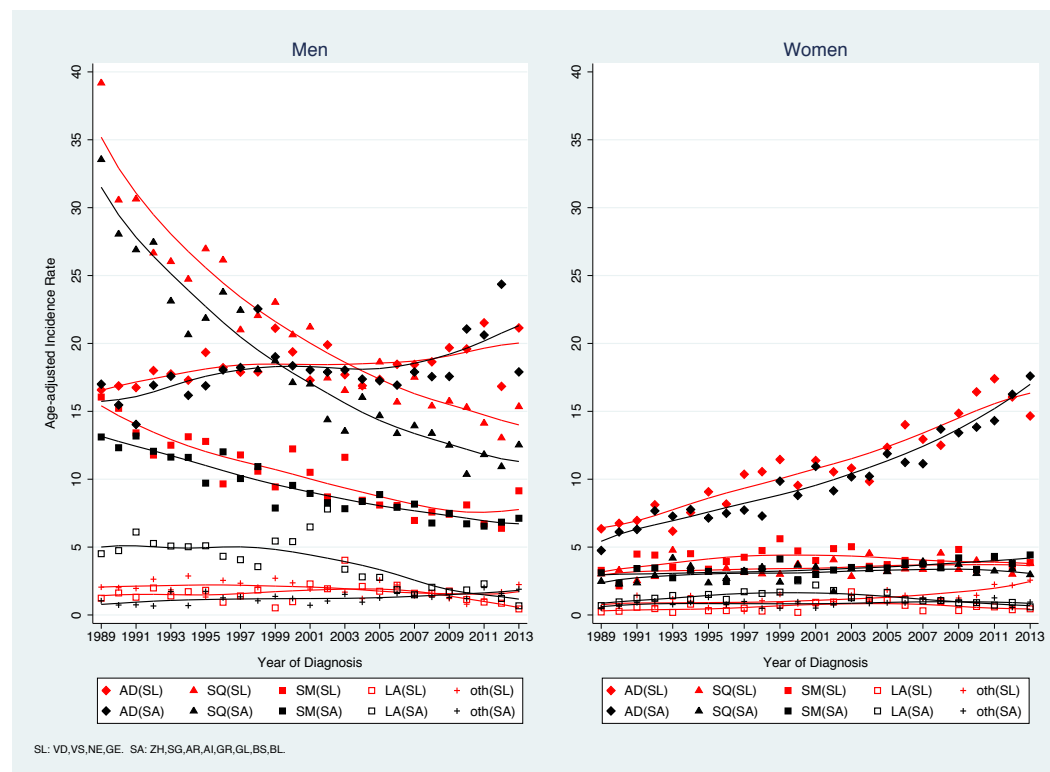


Fig. 1. Age-adjusted incidence rates for lung cancer by diagnosis year, gender, main histologic subtype (AD: adenocarcinoma; SQ: squamous cell; SM: small cell; LA: large cell; oth: other specified lung cancer), and Swiss language area (SL: predominantly French speaking; SA: predominantly German speaking). Age-adjustment based on the European standard population.

Figs. 1 and 2, locally weighted regression of data points was used [13]. Annual percentage change (APC), average annual percentage change (AAPC) in incidence rates, and points in time («joinpoints») when a linear trend significantly alters direction, were estimated with the Joinpoint Regression Program v4.4.0.0 [16]. In short, a heteroscedastic simple linear regression model for logarithmic transformed rates was used which assumed a linear trend between, and continuity at, the joinpoints. To determine the location of a joinpoint, the grid search method was applied which creates a «grid» of all possible locations for joinpoints specified by the settings, and tests the sum square of errors at each one to find the best possible fit [17]. We allowed for 3 joinpoints in our analysis (maximally 4 are recommended for time series of 25 points), restricted to minimally 3 data points away to either end of the time series, with a minimum of 4 points between joinpoints.

Year of birth was estimated by subtracting the age group mid-point from the diagnosis year.

Results

In the 25-year diagnosis period 1989 to 2013, we observed 32,733 cases of lung cancer among men and 15,050 among women. These lead to nation-wide estimates of 61,550 cases of lung cancer among men (about 2,460 annually), and 28,045 among women (about 1,120 annually) (Table 1). We observed different temporal trends for different subtypes of lung cancer, which also depended on sex (Fig. 1 and Table 1).

Fig. 2. Incidence trends in lung cancer by age at diagnosis, year of birth, main histologic subtype, and gender in Switzerland. SQ: squamous cell carcinoma; SM: Small cell carcinoma; AD: adenocarcinoma.



		MEN							WOMEN						
		Adeno- carcinoma	Squamous cell carcinoma	Small cell carcinoma	Large cell carcinoma	Other specified histologies	Un-specified histologies	All	Adeno- carcinoma	Squamous cell carcinoma	Small cell carcinoma	Large cell carcinoma	Other specified histologies	Un-specified histologies	All
1989-1991	ASR [#]	15.8 (14.8, 17.0)	30.6 (29.1, 32.2)	13.5 (12.5, 14.5)	4.1 (3.5, 4.7)	1.2 (0.9, 1.5)	9.6 (8.8, 10.4)	74.7 (72.4, 77.1)	6.0 (5.4, 6.7)	2.5 (2.2, 3.0)	3.1 (2.6, 3.5)	0.8 (0.6, 1.1)	0.8 (0.6, 1.0)	1.9 (1.6, 2.2)	15.0 (14.1, 16.0)
2011-2013	ASR [#]	20.5 (19.5, 21.7)	12.4 (11.6, 13.3)	6.9 (6.2, 7.6)	1.3 (1.0, 1.6)	1.8 (1.5, 2.2)	6.6 (6.0, 7.2)	49.5 (47.8, 51.2)	16.0 (15.1, 17.0)	3.3 (2.9, 3.8)	4.1 (3.6, 4.6)	0.7 (0.5, 0.9)	1.3 (1.1, 1.6)	3.4 (3.0, 3.8)	28.9 (27.6, 30.1)
1989-2013	N	18392	18824	9380	3039	1453	10463	61550	12487	3984	4186	1252	1161	4976	28045
	%	29.9	30.6	15.2	4.9	2.4	17.0	100.0	44.5	14.2	14.9	4.5	4.1	17.7	100.0
	AAPC ^{##}	+0.8 *	-4.4 *	-3.0 *	-5.6 *	+0.7	-1.8 *	-1.8 *	+4.3 *	+0.8	+1.0 *	-0.9	+2.2 *	+2.0 *	+3.4 *
German language region (SA)	N	13129	12869	6541	2592	913	6053	42096	8669	2704	2810	1047	743	2797	18769
	%	31.2	30.6	15.5	6.2	2.2	14.4	68.4	46.2	14.4	15.0	5.6	4.0	14.9	66.9
	AAPC ^{##}	+0.8 *	-4.3 *	-2.9 *	-6.4 *	+2.0 *	-0.7	-1.8 *	+4.4 *	+0.8	+1.4 *	-1.3	+1.0	+3.4 *	+2.9 *
French language region (SL)	N	5263	5955	2838	448	540	4410	19454	3818	1281	1377	204	418	2179	9276
	%	27.1	30.6	14.6	2.3	2.8	22.7	31.6	41.2	13.8	14.8	2.2	4.5	23.5	33.1
	AAPC ^{##}	+0.5 *	-4.2 *	-3.2 *	-1.5	-1.8 *	-3.0 *	-1.8 *	+4.0 *	+0.7	+0.4	+1.6	+3.9 *	+0.4	+1.8 *

Age-standardized incidence rate (ASR) per 100,000 person years. 95% confidence interval in brackets.

Average annual percentage change. Significant AAPC marked with asterix.

Blue color % refers to column totals. Green color % refers to row totals.

Men were predominantly diagnosed with SQ in the beginning of the observation period, the associated age-adjusted risk being twice as high as for AD or SM (Fig. 1 and Table 1). At the end of the observation period, AD has become predominant among men, while the risks for SQ and SM dropped to about half of the initial values. The corresponding rates during 1989-1991 were: 30.6 per 100,000 py for SQ, 13.5 for SM, and 15.8 for AD, respectively (Table 1). Later, during 2011-2013, the rates have changed to only 12.4 per 100,000 py for SQ and 6.9 for SM, but have increased to 20.5 for AD (Table 1). The associated average annual percentage changes (AAPCs) were -4.4% (SQ), -3.0% (SM), and +0.8% (AD) (Table 1). Rates and rate changes for LA, other remaining specified types of lung cancer, and un-specified types were smaller, except for a reduction in LA, restricted to the German-speaking part of Switzerland (SA) (Fig. 1 and Table 1). Overall, lung cancer incidence rates among men declined from 74.7 per 100,000 py to 49.5 per 100,000 py, an average reduction of 1.8% annually (Table 1).

The histologic pattern of lung cancer among women is different with AD always being the predominant type (Fig. 1), contributing 44.5% of all cases during 1989-2013 (Table 1). The overall proportion of SQ was only 14.2%, as compared with 30.6% among men (Table 1). The proportions of SM (14.9%), LA (4.5%), other specified (4.1%), and un-specified (17.7%) were almost identical to those among men (15.2%, 4.9%, 2.4%, and 17.0%, respectively, Table 1). Rates and rate changes among women for all non-AD groups were smaller as compared

Tab. 1. Temporal trend, estimated numbers (N) and proportions (%) of lung cancer diagnoses in Switzerland between 1989 and 2013, by lung cancer histologic subtype, gender, and Swiss language region. The overall trend of age-adjusted incidence rates is presented as average annual percentage change (AAPC), and by comparing age-standardized rates (ASR) in the beginning (1989-1991) and the end of the observation period (2011-2013).

with AD (Fig. 1 and Table 1). Overall, lung cancer incidence rates among women almost doubled from 15.0 per 100'000 py in 1989-1991 to 28.9 per 100'000 py in 2011-2013, an increase of 3.4% annually on average (Table 1). The lung cancer rate ratio for women as compared with men was 0.20 (95% confidence interval: 0.19, 0.22) in 1989-1991, and increased to 0.58 (0.55, 0.62) in 2011-2013. Sex-specific distribution of lung cancer subtypes became more similar over time (Fig. 1).

Incidence rates in the predominantly French-speaking region of Switzerland (SL) were slightly higher than rates in the SA region, but trend pattern by histologic subtype or sex were very similar (Fig. 1). The SL region differed from the SA region by a larger proportion of cases falling into the group of un-specified histology (22.7% versus 14.4% among men, 23.5% versus 14.9% among women, Table 1).

We observed that most patients were diagnosed between age 60 and 79 (63% of all lung cancer cases among men and 57% among women), that AD seemed to be diagnosed

Age at diagnosis		MEN							WOMEN						
		Adeno-carcinoma	Squamous cell carcinoma	Small cell carcinoma	Large cell carcinoma	Other specified histologies	Un-specified histologies	All	Adeno-carcinoma	Squamous cell carcinoma	Small cell carcinoma	Large cell carcinoma	Other specified histologies	Un-specified histologies	All
40-49	N	1119	591	568	240	126	358	3001	1032	200	224	133	105	203	1898
	%	37.3	19.7	18.9	8.0	4.2	11.9	4.9	54.4	10.6	11.8	7.0	5.5	10.7	6.8
	APC [#]	-1.9 *	-6.0 *	-4.2 *	-	-	-	-3.2 *	+0.7	-2.1	-1.4	-	-	-	+1.5/-5.5* 1961
50-59	N	3707	2776	1809	598	294	1226	10410	2663	597	888	258	219	595	5219
	%	35.6	26.7	17.4	5.7	2.8	11.8	16.9	51.0	11.4	17.0	4.9	4.2	11.4	18.6
	APC [#]	+1.7/-1.5* 1945	-4.8 *	-3.1 *	-	-	-	-2.7 *	+3.8 *	-0.6	+0.3	-	-	-	+3.9 *
60-69	N	6109	6169	3193	1006	390	2531	19398	3692	1244	1420	357	259	1141	8113
	%	31.5	31.8	16.5	5.2	2.0	13.0	31.5	45.5	15.3	17.5	4.4	3.2	14.1	28.9
	APC [#]	0.9 *	-4.2 *	-3.4 *	-	-	-	-2.1 *	+5.5 *	+1.0	+1.0	-	-	-	+3.6 *
70-79	N	5262	6637	2828	849	424	3405	19405	3219	1389	1231	330	290	1411	7870
	%	27.1	34.2	14.6	4.4	2.2	17.5	31.5	40.9	17.6	15.6	4.2	3.7	17.9	28.1
	APC [#]	+2.5 *	-3.5 *	0.0/-3.9* 1926	-	-	-	-0.5/-2.8* 1929	+5.0 *	+2.0 *	+2.5 *	-	-	-	+3.6 *
80+	N	2021	2586	935	321	126	2912	8900	1709	528	391	152	175	1599	4554
	%	22.7	29.1	10.5	3.6	1.4	32.7	14.5	37.5	11.6	8.6	3.3	3.8	35.1	16.2

Annual percentage change (APC). Significant APC marked with asterix. Year of birth for cohort associated with change in APC is indicated. Blue color % refers to total N (all ages). Green color % refers to row totals.

more often in younger men or women, whereas SQ seemed to be associated with diagnosis at higher ages (Table 2). There was a clear increase in proportions of un-specified lung cancer with age, reaching values of 32.7% among men and 35.1% among women at age 80 and older (Table 2). For this reason, we excluded ages 80 and older from our lung cancer subtype-specific trend analyses by age group.

Age-specific lung cancer trends are preferentially presented as (logarithmic transformed) rates versus year of birth instead of year of diagnosis, as shown in Fig. 2, because the risk is strongly determined by societal and peer-related factors shared within birth cohorts. The data spans 55 calendar years but is not complete: it lacks lung cancer rates at an early age for early birth cohorts because CRs were not yet established at the time. Similarly, lung cancer rates at old age for recent birth cohorts are still unobserved because members have not yet reached old age. But there is sufficient data for birth cohorts 1930 to 1960 to generate the impression that their age-specific curves run in parallel, indicating the influence of generation on risk (Fig. 2). We sought to identify birth cohorts associated with changes in the slopes of age-specific curves, possibly indicating the outcome of alterations in smoking habits. SQ trends among men were uniformly falling but slopes appeared to become increasingly negative for younger birth cohorts, with APC -3.5% at age 70-79 and old birth cohorts to -6.0% at age 40-49 and young birth cohorts (Table 2). This was also observed for SQ among women, but trends were still positive for ages ≥ 60 and old birth cohorts (+2.0% and +1.0% for age 70-79 and 60-69, respectively), turning into non-significant negative trends for ages < 60 and young birth cohorts (APC

Tab. 2. Estimated numbers (N) and proportions (%) of lung cancer diagnoses in Switzerland between 1989 and 2013, by lung cancer histologic subtype, gender, and age at diagnosis. Age-specific trend pattern is reported as the annual percentage change (APC) of the age-specific incidence rates. The year of birth for the cohort associated with a statistically significant change in APC is indicated.

-0.6% and -2.1% for age 50-59 and 40-49, respectively) (Table 2). Among women, the slope seemed to turn since around 1950 for SQ and SM (Fig. 2), but was statistically significant only for the case of all histologic types combined: APC changed from +1.5% to -5.5% for women aged 40-49 at diagnosis and the cohort born 1961 (Table 2). SM trends were similar to SQ trends for both genders, albeit generally less negative at each age group and birth cohort: among men, the trend was even flat for age 70-79 and the oldest birth cohorts until 1926 (APC 0.0%), after which the trend became negative (APC -3.9%) (Table 2). AD trends among men were positive in older age groups and birth cohorts, but switched to negative in birth cohort 1945 (APC went from +1.7% to -1.5%; age 50-59) (Table 1). Among women, AD trends observed were uniformly positive, albeit increasingly less steep in younger age groups and birth cohorts.

Discussion

This presentation of lung cancer trends by histologic subtype and sex is the first on the Swiss national level and our main findings are: (1) overall decreasing lung cancer

rates among men, but increasing rates among women; (2) increasing proportions as well as rates of AD subtypes among both sexes; (3) peak risks for SQ in men have occurred among cohorts born before 1915 (the first cohort in our analysis), for SM among cohorts born in the mid-1920s (a significant change point in 1926 for age 70-79), and for AD among cohorts born in the mid-1940s (significant change point in 1945 for age 50-59); (4) indication of peak risks in women for SQ as well as SM among cohorts born in the late 1950s, and AD risks reaching a plateau among cohorts born in the early 1960s. These findings confirm regional studies in Switzerland [18, 19], and more comprehensive analyses for other countries with a longer history of public health databases [20, 21]. Trends in the US in particular have been scrutinized extensively, based on cancer incidence records since the 1970s from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program [22] as well as smoking prevalence data going back to the 1880s [23]. Among U.S. whites, SQ incidence rates were the first to show a downward turn among men associated with birth cohorts around 1905, a little later for SM around 1915, and again later for AD around 1930. Subtype-specific incidence trends among women also expressed a temporal sequence, but with a 10-30 year delay as compared with men (SQ peaked around the 1930 cohort, SM peaked around the 1935 cohort, and AD peaked around the 1940 cohort) [20, 21]. When incidence trends for U.S. whites are analyzed based on the time of diagnosis, SQ trends among men peaked around 1970, SM in the 1980s, and AD in the 1990s, while the turning points for subtypes among women were the 1990s for SQ and SM, and around the year 2000 for AD rates [20]. These data become comprehensible using the simple but reasonable assumptions of an average age of 20 years at smoking initiation plus 45 years latency to cancer manifestation [2], which is close to the median age of lung cancer patients [1, 24]. Apart from temporal shifts, white women experienced a different subtype distribution of lung cancer compared to men, with AD always being predominant, whereas SQ was predominant among men until about 1995 when SQ rates were surpassed by AD rates [20]. This sex-specific distribution of subtypes has been reported in many other countries, including Switzerland [18, 19]. Not only did women start smoking cigarettes later, they also smoked lower-tar brands as compared with men and consequentially developed a different profile of histologic subtypes [25]. The International Agency for Research on Cancer (IARC) undertook a comprehensive age-period-cohort analysis of international lung cancer trends for SQ and AD histologic subtypes, including Australia, Canada, U.S. Blacks and Whites, and 4 European countries (Denmark, France, Spain, and the Netherlands) [21]. Apart from Spain, in-

cidence trends in the studied European countries were rather similar: among men, SQ rates peaked around the 1910 birth cohort, and AD around 1950 in Denmark, while France and the Netherlands remained on a plateau until at least 1963. SQ rate peaks among women were associated with cohorts around 1940 in Denmark and the Netherlands, but in France trends were increasing until the 1963 cohort. AD trends among women in these three European countries were positive until the 1963 cohort. The European countries are apparently delayed in the phase of the lung cancer epidemic by 5 to 30 years as compared with U.S. whites. An early age-period-cohort analysis for two CRs in Switzerland (VD and NE) also revealed a peak in SQ rates among men born around 1910 and increasing AD rates among men and women until the last birth cohort studied (1952) [18]. SQ rates among women seemed to have plateaued since the mid-1930 cohorts [18]. The study reported unexpectedly stable age-specific SM trends among all birth cohorts, possibly caused by small numbers of cases available on the regional level [18]. Another regional study of lung cancer trends by subtype indicated that SQ and SM incidence trends among men in the canton ZH started falling around diagnosis year 1985, thus also suggesting an association with the late 1910s / early 1920s birth cohorts using a 65 year median age at diagnosis of lung cancer patients [19]. Our study adds the novel observation of peak lung cancer risk among Swiss women associated with the 1961 birth cohort. Thus, lung cancer incidence rates among women might be expected to start decreasing in the late 2020s.

There are a number of limitations to our study. The available data covered only half of the Swiss population, about 45% of the SA, and about 70% of the SL language regions, respectively, depending on diagnosis year. We assumed that these data were nationally representative. The extent to which changes in classification and coding impact on the interpretation of trends is an obvious concern. Following the introduction of the ICD-O-3 classification in 2001, a new code had been introduced for non-small cell carcinoma (M8046) [26]. This has likely contributed to the observed reduction in LA incidence rates, seemingly confined to the SA language region [19]. Incidence rates are also affected by developments in diagnostic techniques. Several new bronchoscopic technologies improved diagnostic tissue yield from peripheral lesions where most AD arise [27]. Although contributing to increasing incidence rates, it is unlikely to explain the magnitude of the observed change.

The continuing increase in lung cancer among women, and the relative and absolute increase of AD among both sexes, are of concern. Further dissemination of detailed

trends by lung cancer subtypes are needed to help in the planning and evaluation of public health interventions to fight the lung cancer epidemic.

References

1. Swiss Cancer Report 2015. Swiss Statistics series. Federal Statistical Office (FSO). ISBN 978-3-303-14238-7.
2. Funatogawa I, Funatogawa T, Yano E. Impacts of early smoking initiation: long-term trends of lung cancer mortality and smoking initiation from repeated cross-sectional surveys in Great Britain. *BMJ Open* 2: e001676, 2012.
3. Freedman KS, Nelson NM, Feldman LL. Smoking initiation among young adults in the United States and Canada, 1998-2010: a systematic review. *Prev Chronic Dis* 9: E05, 2012.
4. Doll R, Hill A. Smoking and carcinoma of the lung. *Br Med J* 2: 739-748, 1950.
5. Schweizerische Gesundheitsbefragung (SGB). Tabakkonsum nach Alter, Geschlecht, Sprachgebiet, Bildungsniveau, 1992-2012. Neuchâtel: Bundesamt für Statistik. Available from: <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/14/02/02/key/03.html> (accessed: 21 March 2017).
6. Marques-Vidal P, Cerveira J, Paccaud F, Cornuz J. Smoking trends in Switzerland, 1992-2007: a time for optimism? *J Epidemiol Community Health* 65: 281-286, 2011.
7. Gsell O, Abelin T, Wieltching E. Rauchen und Mortalität der Schweizer Ärzte *Bull Schweiz Akad Med Wiss* 35: 71-82, 1979.
8. Abelin Th, Müller R. Trend der Rauchgewohnheiten in der Schweiz 1975-1981. *Int J Public Health* 28: 185-195, 1983.
9. Travis W, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *J Thorac Oncol* 10: 1243-1260, 2015.
10. Pesch B, et al. Cigarette smoking and lung cancer – relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 131: 1210-1219, 2012.
11. Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950-1995. *J Toxicol Environ Health* 50: 307-364, 1997.
12. Ito H, et al. Nonfilter and filter cigarette consumption and the incidence of lung cancer by histological type in Japan and the United States: analysis of 30-year data from population-based cancer registries. *Int J Cancer* 128: 1918-1928, 2011.
13. Cleveland WS. Robust locally weighted regression and smoothing scatterplots. *Journal of the American Statistical Association* 74: 829-836, 1979.
14. Foundation National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER). <http://www.nicer.org>
15. Doll R, Cook P. Summarizing indices for comparison of cancer incidence data. *Int J Cancer* 2: 269-279, 1967.
16. Joinpoint Regression Program, Version 4.4.0.0 - Jan 2017; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute.
17. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN (2000). Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 19: 335-351, 2000.
18. Levi F, et al. Lung Carcinoma Trends by Histologic Type in Vaud and Neuchâtel, Switzerland, 1974-1994. *Cancer* 79: 906-914, 1997.
19. Oberli L, et al. 31 years of lung cancer in the canton of Zurich, Switzerland: incidence trends by sex, histology and laterality. *Swiss Med Wkly* 146: w14327, 2016.
20. Lewis DR, et al. US Lung Cancer Trends by Histologic Type. *Cancer* 120: 2883-2892, 2014.
21. Lortet-Tieulent J, et al. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: Adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer* 84: 13-22, 2014.
22. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov).
23. Smoking and Tobacco Control Monograph No. 8. Bethesda, MD: National Cancer Institute. NIH Publication No. 97-4213: 305-382, 1997.
24. Dela Cruz CS, et al. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2011; 32: 605-644, 2011.
25. Gray N. The consequences of the unregulated cigarette. *Tob Control* 15: 405-408, 2006.
26. Fritz A, et al. International Classification of Diseases for Oncology. 3rd ed. World Health Organization 2000.
27. Wang Memoli JS, et al. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. *Chest* 142: 385-393, 2012.

For additional information on cancer in Switzerland, see the NICER website at <http://nicer.org/>

§ Members of the NICER Working Group: M. Adam, I. Curjuric (CR-AG); A. Bordoni (CR-TI); M. Bochud (CR-NE/JU, VD); C. Bouchardy (CR-GE); B. Camey (CR-FR); J. Diebold (CR-LU/UR/OW/NW); H. Frick (CR-SG/AR/AI, CR-GR/GL); I. Konzelmann (CR-VS); M. Mousavi (CR-BS/BL); A. Perren (CR-BE); A. Schmidt (CR-TG).

Correspondence:

Matthias Lorez, PhD MAS
Foundation National Institute for Cancer
Epidemiology and Registration (NICER)
c/o University of Zürich
Hirschengraben 82, CH-8001 Zürich
matthias.lorenz@nicer.org

Jahresbericht 2016 der Stiftung Krebsforschung Schweiz

Seit über 25 Jahren fördert die Stiftung Krebsforschung Schweiz Forschungsprojekte, die zum Ziel haben, die Überlebenschancen und die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Krebs zu verbessern. Dank diesen Anstrengungen sind glücklicherweise beachtliche Fortschritte in der Behandlung zu verzeichnen.

Doch über diese Fortschritte hinaus drängen zunehmend auch andere Fragen in den Vordergrund: Erhalten die Krebsbetroffenen die Behandlung, die sie sich wünschen – und wird sie korrekt durchgeführt? Solche Fragen sind Gegenstand der Versorgungsforschung. Einer Forschungsrichtung, die in der Schweiz lange vernachlässigt worden ist – aber mit einem im Jahr 2016 gestarteten fünfjährigen Förderprogramm gestärkt werden soll.

Der Jahresbericht präsentiert des Weiteren Auszüge aus der Jahresrechnung und vier beispielhafte Forschungsprojekte, in denen es etwa um die Entwicklung von Nanobehältern zur zielgerichteten Bekämpfung von Leukämiezellen geht. Vorgestellt wird auch ein Projekt, das untersucht, ob sich mit einem speziellen Trainingsprogramm für Kinder nach einer Krebserkrankung Langzeitschäden vermeiden lassen.

Im Jahr 2016 förderte die Stiftung Krebsforschung Schweiz insgesamt 100 verschiedene Forschungsvorhaben mit einem Gesamtbetrag von 18,8 Millionen Franken. Ermöglicht wird diese Forschungsförderungstätigkeit von allen Spenderinnen und Spendern, denen für ihr Vertrauen und ihre Unterstützung grosser Dank gebührt.

Rapport annuel 2016 de la fondation Recherche suisse contre le cancer

Depuis plus de 25 ans, la fondation Recherche suisse contre le cancer encourage des projets scientifiques qui poursuivent l'objectif d'améliorer les chances de survie et la qualité de vie des personnes atteintes d'un cancer. Grâce à ces efforts, des progrès considérables ont heureusement été réalisés.

Mais à part ces progrès, d'autres questions se posent de plus en plus souvent: les personnes atteintes d'un cancer reçoivent-elles le traitement qu'elles souhaitent, et ce traitement est-il réalisé correctement? De telles questions font l'objet de la recherche sur les services de santé, une branche de la recherche que la Suisse a longtemps négligée – mais qui sera renforcé par un programme spécifique mis au concours pour la première fois en 2016.

Le rapport annuel présente en outre un extrait des comptes annuels ainsi que quatre projets scientifiques exemplaires, qui s'occupent par exemple de développer des nanoconteneurs pour la lutte ciblée contre les cellules leucémiques. Y est également affiché un projet qui examine si un programme d'entraînement spécial pour les enfants survivants le cancer peut aider à éviter des séquelles à long terme.

En 2016, la fondation Recherche suisse contre le cancer a soutenu 100 projets pour un montant total de 18,8 millions de francs. Cette activité de promotion de recherche est seulement possible grâce aux donateurs, que nous remercions pour la confiance et le soutien qu'ils nous accordent.





Nationale Strategie gegen Krebs
Stratégie nationale contre le cancer
2014–2017

krebsforschung schweiz
 recherche suisse contre le cancer
 ricerca svizzera contro il cancro
swiss cancer research

Entscheid zur Förderung der ersten Versorgungsforschungsprojekte gefallen

Im Juli 2016 wurde das Forschungsförderprogramm «Health Services Research and Cancer Care» zum ersten Mal ausgeschrieben. Bis Mitte September 2016 sind 44 Projektskizzen bei der Stiftung Krebsforschung Schweiz eingegangen. Das Programm, das mit Unterstützung der Stiftung Accentus (Marlies Engeler Fonds) realisiert werden konnte, erlaubt die Unterstützung von qualitativ hochstehenden Projekten mit bis zu 1 Million Franken jährlich.

Ein elfköpfiges Panel von wissenschaftlichen Experten hat die Skizzen nach folgenden Kriterien bewertet:

- 1) die Bedeutung des Projektes hinsichtlich der Verbesserung der onkologischen Versorgung,
- 2) die wissenschaftliche Qualität und die Angemessenheit der gewählten Forschungsmethoden,
- 3) die Durchführbarkeit des Projektes seitens des Antragstellers und
- 4) die bisherigen wissenschaftlichen Leistungen des Antragstellers.

Auf diese Bewertung abgestützt wurden elf Forschende eingeladen, einen ausführlichen Projektantrag einzureichen. Diese Anträge haben die Panelmitglieder unter Einbezug weiterer Expertinnen und Experten aus dem In- und Ausland evaluiert. Sie haben dem Stiftungsrat der Krebsforschung Schweiz sieben Projekte zur Finanzierung vorgeschlagen. Diesen Vorschlag hat der Stiftungsrat nun bewilligt.

Die Liste der bewilligten Projekte und weitere Informationen unter www.krebsforschung.ch.

Recherche sur les services de santé: sélection des premiers projets

Dans le cadre du programme d'encouragement de la recherche «Health Services Research and Cancer Care», une première mise au concours a été lancée en juillet 2016. Jusqu'à la mi-septembre 2016, 44 esquisses de projets ont été soumises à la fondation Recherche suisse contre le cancer. Le programme, qui bénéficie de l'appui de la fondation Accentus (fonds Marlies Engeler), met à disposition un million de francs chaque année pour soutenir des projets de haute qualité.

Un collège d'experts composé de onze membres a évalué les esquisses de projets selon les critères suivants:

- 1) importance du projet pour l'amélioration de la prise en charge en oncologie;
- 2) qualité scientifique et adéquation des méthodes de recherche;
- 3) aptitude du requérant à mener à bien le projet et
- 4) travaux scientifiques réalisés jusque-là par le requérant.

Sur la base de cette évaluation, onze chercheurs ont été invités à déposer une demande plus détaillée. Les membres du collège d'experts ont évalué ces demandes avec le concours d'autres spécialistes en Suisse et à l'étranger. Ils ont proposé au Conseil de fondation de la Recherche suisse contre le cancer de financer sept projets, proposition qui a été acceptée.

Vous pouvez trouver la liste des projets approuvés ainsi que plus d'informations sur www.recherche-cancer.ch.

(K)Ein Tabuthema: «Männliche Sexualität bei Krebs»

Die Broschüre «Männliche Sexualität bei Krebs» ist ab sofort in aktualisierter und erweiterter Version im Shop der Krebsliga bestellbar.

Vielen Menschen fällt es schwer, über ihre sexuellen Empfindungen zu sprechen. Manchmal fehlen einfach die passenden Worte dafür. So bleiben Fragen und Befürchtungen zur Sexualität unausgesprochen – erst recht, wenn eine Krebs-Diagnose gestellt wird.

Zuwendung, Berührung und Sexualität gehören zu den Grundbedürfnissen des Menschen. Die Sehnsucht nach Körperkontakt und Zärtlichkeit bleibt oftmals auch während der Therapien bestehen. Die Lust auf Geschlechtsverkehr hingegen kann durch die körperlichen und seelischen Strapazen gedämpft werden oder sogar verloren gehen. Vielleicht rückt zusätzlich die Frage ins Zentrum, ob ein Kinderwunsch noch erfüllt werden kann.

Die aktualisierte und erweiterte Broschüre lädt Betroffene ein, sich mit ihrer Sexualität zu befassen, das Gespräch mit ihrer Partnerin oder ihrem Partner zu suchen und professionelle Hilfe zu beanspruchen. Sie zeigt die häufigsten krebsbedingten Beeinträchtigungen der männlichen Sexualität auf und schlägt Möglichkeiten vor, diesen Beeinträchtigungen zu begegnen. Sie macht betroffenen Männern Mut, das Tabu zu brechen und über ihre Schwierigkeiten, aber auch über ihre Bedürfnisse zu reden. Die Broschüre enthält zudem einen umfassenden Anhang, der zahlreiche Internetlinks, Buchtipps und Beratungsangebote zusammenfasst.

Die Broschüre «Männliche Sexualität bei Krebs» kann kostenlos im Shop der Krebsliga unter www.krebsliga.ch/broschueren bestellt oder heruntergeladen werden. Das Erscheinen der aktualisierten Broschüre in Französisch «Cancer et sexualité au masculin» ist für die zweite Jahreshälfte geplant.

Ebenfalls erhältlich ist die Broschüre «Weibliche Sexualität bei Krebs», welche dieselbe Thematik im Kontext krebserkrankter Frauen beleuchtet.

«Cancer et sexualité au masculin»: en parler, c'est (pas) tabou!

La nouvelle version enrichie et actualisée de la brochure en allemand «Männliche Sexualität bei Krebs» est disponible dans la boutique en ligne de la Ligue contre le cancer.

De nombreuses personnes n'abordent pas facilement le sujet de leur sexualité. Parfois, elles peinent simplement à trouver les mots appropriés. Ainsi, les questions et les craintes relatives à la sexualité demeurent souvent inexprimées. Et le silence est plus marqué encore lorsque tombe le diagnostic d'un cancer.

La tendresse, le contact corporel et la sexualité font partie des besoins fondamentaux de l'être humain. L'envie de donner et de recevoir des caresses et

des marques d'affection demeure présente, y compris pendant les périodes de traitement. L'envie d'avoir des rapports sexuels peut à l'inverse se trouver atténuée ou complètement éteinte par la fatigue corporelle et mentale liée à la maladie. Peut-être des interrogations surgissent-elles également autour de la possibilité d'avoir encore des enfants.

La brochure en allemand, enrichie et actualisée, invite les personnes touchées par la maladie à se pencher sur leur sexualité, à aborder ce thème avec leur partenaire et à faire appel à l'aide d'un spécialiste le cas échéant. Elle révèle les restrictions les plus fréquentes induites par la maladie dans la sexualité masculine et propose des solutions pour faire face à ces obstacles. Elle encourage les hommes atteints de cancer à lever le voile du tabou et à parler ouvertement de leurs difficultés mais aussi de leurs besoins. La brochure s'achève en outre par une annexe très riche contenant de nombreux liens Internet, des recommandations de lectures sur le sujet ainsi que des offres d'entraide et de conseil.

La brochure «Cancer et sexualité au masculin» peut être commandée ou téléchargée en français, allemand et italien gratuitement via la boutique de la Ligue contre le cancer, sur le site www.liguecancer.ch/broschures. La parution en français de la brochure actualisée «Cancer et sexualité au masculin» est prévue pour le deuxième semestre 2017.

La brochure «Cancer et sexualité au féminin» aborde quant à elle la même thématique sous l'angle des femmes touchées par la maladie.



Neu auch in Französisch: Broschüre «Krebsmedikamente zu Hause einnehmen»



Die Broschüre «Krebsmedikamente zu Hause einnehmen – Orale Tumorthera-pien» ist ab sofort auch in Franzö-sisch lieferbar. Die Publikation ist eine wich-tige Stütze für Betroffene und informiert darü-ber, was bei der Einnahme von Krebsmedika-menten zu Hause beachtet werden sollte.

Es gibt Krebsmedikamente, die als Tabletten, Kapseln oder Dragees zu Hause eingenommen werden können. Damit die Medikamente ihre Wirkung entfalten, sollte bei der Einnahme einiges beachtet werden. Etwa, dass die Medikamente immer zur gleichen Zeit eingenommen werden sollten, oder dass nicht alle Tabletten zerkleinert werden dürfen, da sich ansonsten ihre Wirkung verändert. Die Broschüre informiert, wie Medikamente richtig eingenommen werden. Nützliche Tipps unterstützen die Betroffenen dabei, die regelmässige Einnahme in den Alltag zu integrieren.

Die Texte wurden in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe «Adhärenz bei oraler Tumorthérapie» entwickelt. Das ist eine Arbeitsgruppe der Schweizerischen Gesellschaft für medizinische Onkologie und der Onkologie-pflege Schweiz.

Die Broschüre ist ab sofort in Deutsch und Französisch lieferbar und kann im Shop der Krebsliga bestellt werden. Die Krebsliga bietet über 160 verschiedene Broschüren an, das Angebot wird laufend erweitert. Die Broschüren können kostenlos unter www.krebsliga.ch/broschueren bestellt werden.

Parution en français de la nouvelle brochure «Le traitement médicamenteux à domicile»



Désormais disponible en français, la nouvelle publication «Le traitement médicamenteux à domicile: les chimiothérapies orales du cancer» conseille et oriente les personnes qui prennent leurs médicaments à domicile.

La chimiothérapie orale regroupe les médicaments qu'un patient prend à domicile sous forme de comprimés, de capsules ou de dragées. Leur efficacité optimale exige un respect scrupuleux des doses et du rythme d'administra-tion recommandé: veiller par exemple à prendre les médi-caments à la même heure et tenir compte du fait que les comprimés ne sont pas tous sécables. En outre, les réduire en morceaux modifie parfois leurs effets.

Cette nouvelle brochure fournit aux personnes concer-nées des conseils utiles pour les aider à suivre leur traite-ment. Elle a été conçue en collaboration avec le groupe de travail «Adhésion thérapeutique aux traitements antitumoraux oraux», créé par la Société d'oncologie médicale et Soins en oncologie Suisse.

Vous pouvez la commander sur la boutique en ligne de la Ligue contre le cancer.

La Ligue contre le cancer propose un assortiment de 160 brochures et guides. L'offre est augmentée en permanence. Les brochures sont gratuitement à disposition à l'adresse www.liguecancer.ch/broschures.



Eingabe von Forschungs- und Stipendiengesuchen

Wissenschaftlich gut begründete Anträge können
bis spätestens 31. Juli 2017 eingereicht werden.

Die Gesuche werden von der Wissenschaftlichen Kommission (Mitglieder siehe: www.swisscancer.ch/research) unter Beiziehung von externen Expertinnen und Experten begutachtet. Der abschliessende Entscheid, welche Gesuche unterstützt werden, liegt beim zuständigen Vorstand der Krebsliga Schweiz bzw. der Stiftung Krebsforschung Schweiz.

Damit ein Forschungsgesuch von der Wissenschaftlichen Kommission beurteilt werden kann, sind die formalen Gesuchsbedingungen einzuhalten:

- Offizielles Grant Application Portal benutzen: <https://gap.swisscancer.ch>.
- Berechtigt sind Gesuchstellende schweizerischer Nationalität oder in schweizerischen Krebsforschungsinstituten arbeitende ausländische Kolleginnen und Kollegen.
- Die maximale Projektdauer ist 4 Jahre.
- Der maximale Gesuchsbetrag beträgt CHF 375 000.–.
- Die Sprache für die Gesuchseingabe ist Englisch.
- Die Bedeutung der zu erwartenden Resultate für die Krebsbekämpfung muss dargelegt werden.
- Das Forschungsgesuch beinhaltet Forschungsplan, Lebenslauf, Publikationsliste und detaillierten Finanzbedarf.
- Ein ausgedrucktes und unterschriebenes Exemplar des online generierten Gesuchs in Papierform an untenstehende Adresse senden.

Postadresse und Auskünfte: Forschungsförderung, Krebsliga Schweiz, Effingerstrasse 40, Postfach 8219, 3001 Bern, Tel. +41 (0)31 389 91 09, Fax +41 (0)31 389 91 62, scientific-office@swisscancer.ch

Dépôt des demandes de subsides et de bourses

Les demandes dûment motivées scientifiquement peuvent être présentées
au plus tard jusqu'au 31 juillet 2017.

Les demandes sont expertisées par la Commission scientifique (membres voir: www.swisscancer.ch/research) qui s'adjoint des experts externes. La décision finale quant au choix des demandes bénéficiant d'un soutien relève de la compétence des comités respectifs de la Ligue suisse contre le cancer ou de la fondation Recherche suisse contre le cancer.

Pour qu'une demande puisse être examinée par la Commission scientifique, veuillez suivre la procédure suivante:

- Utiliser le site Grant Application Portal: <https://gap.swisscancer.ch>.
- Les subsides sont destinés à des requérant(e)s de nationalité suisse ou à des chercheurs étrangers travaillant dans des instituts suisse de recherche sur le cancer.
- La durée du projet n'excède pas 4 ans.
- Le montant de la demande ne dépasse pas CHF 375 000.–.
- La demande est adressée en anglais.
- La demande doit exposer l'importance des résultats attendus pour la lutte contre le cancer.
- La demande de recherche comprend un plan de recherche, un curriculum vitae, la liste des publications et le détail des besoins financiers.
- Imprimer un exemplaire de la demande générée en ligne, signer et envoyer par courrier postal à l'adresse ci-dessous.

Adresse postale et renseignements: Promotion de la recherche, Ligue suisse contre le cancer, Effingerstrasse 40, case postale 8219, 3001 Berne, tél. +41 (0)31 389 91 09, fax +41 (0)31 389 91 62, scientific-office@swisscancer.ch

Fort- und Weiterbildungen der Krebsliga Schweiz Formation continue de la Ligue suisse contre le cancer

CAS «INTERPROFESSIONELLE WEITERBILDUNG IN PSYCHOONKOLOGIE» 2016 - 2018

Einzel-Workshops

- 14.09.2017: Haus der Krebsliga Schweiz
Nachmittag: Onkologische Rehabilitation
- 19.10.2017: Inselspital Bern
Vormittag: Gastrointestinale Tumoren / Nachmittag: Hirntumoren
- 16.11.2017: Inselspital
Ganzer Tag: Die vergessene Minderheit - Kinder krebserkrankter Eltern, Kommunikation mit betroffenen Kindern
- 18.01.2018: Inselspital Bern
Vormittag: Komplementär-medizinische Behandlung Nutzen und Grenzen
Nachmittag: Palliative Care – Sterbebegleitung
- 15.02.2018: Inselspital
Ganzer Tag: Differenzierung psychische Störung vs. normale Belastungsreaktion (Angst, Depression, Trauer, Suizidalität)
- 15.03.2018: Haus der Krebsliga Schweiz
Nachmittag: Betreuung terminaler Patientinnen und Patienten
- 17.05.2018: Inselspital
Ganzer Tag: Berücksichtigung soziokultureller Faktoren und religiöser Aspekte im Umgang mit Krankheit und Tod
- 07.06.2018: Haus der Krebsliga Schweiz
Nachmittag: Fragestunde «Arbeitsrecht/Sozialversicherung bei Arbeitsunfähigkeit und Invalidität»

Weitere Einzel-Workshops siehe unter www.krebsliga.ch/de/fachpersonen/psychoonkologie/einzel_workshops
Information und Anmeldung: Krebsliga Schweiz, Psychoonkologie Kurs, Postfach, 3001 Bern, Tel. 031 389 93 27
psychoonkologie@krebsliga.ch, www.krebsliga.ch/de/fachpersonen/psychoonkologie/einzel_workshops

«KOMMUNIKATIONSTRAINING»

Seminar für Ärztinnen, Ärzte und Pflegefachleute von Krebskranken

Nr. 154: 09.-10.08.2017, Olten - Anmeldeschluss 30.06.2017 / Nr. 155: 02.-03.11.2017, Olten - Anmeldeschluss 22.09.2017
Das Seminar wird von der SGMO und der SGH für den FMH-Titel Onkologie gemäss Weiterbildungsstatut akzeptiert.
Diverse medizinische Fachgesellschaften vergeben Fortbildungspunkte/Credits.

Information und Anmeldung: Krebsliga Schweiz, CST-Kurse, Postfach, 3001 Bern, Tel. 031 389 93 27
kurse-cst@krebsliga.ch, www.krebsliga.ch/cst_d

«KOMMUNIKATIONSTRAINING»

Neues Trainingsseminar für pädiatrische Onkologen und Onkologiepflegende

Die Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie sowie die Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe anerkennt das Seminar mit 12 Creditpunkten als fachspezifische Kernfortbildung.

Nr. 605: 16.-17.11.2017, Basel - Anmeldeschluss 07.10.2017

Information und Anmeldung: Krebsliga Schweiz, CST-Kurse, Postfach, 3001 Bern, Tel. 031 389 93 27
kurse-cst@krebsliga.ch, www.krebsliga.ch/cst_d

«MIEUX COMMUNIQUER»

Séminaire pour médecins et personnel infirmier en oncologie

Ce cours est destiné à des personnes expérimentées travaillant en oncologie, et souhaitant perfectionner leurs connaissances en techniques de communication.

No. 235: 30.11.-01.12.2017, Jongny VD - Clôture des inscriptions 20.10.2017

Ce séminaire est reconnu par la SSOM et la SSH pour le titre FMH en oncologie, en accord avec les statuts régissant la formation continue. Différentes sociétés médicales reconnaissent ce séminaire et lui octroient des crédits de formation continue.

Information et inscription: Ligue suisse contre le cancer, cours-cst, case postale, 3001 Berne, tél. 031 389 93 27
cours-cst@liguecancer.ch, www.liguecancer.ch/cst_f

«MIGLIORARE LA COMUNICAZIONE»

Corso per medici e personale infermieristico operanti in ambito oncologico

Il seminario è riconosciuto dalla SSMO e la SSE per il titolo FMH in oncologia in base al nuovo statuto per la formazione permanente. Per l'aggiornamento continuo, diverse società svizzere di medicina riconoscono questo corso con crediti.

No. 316: 12.-13.10.2017 a Lugano o Bellinzona - Scadenza per l'iscrizione 01.09.2017

Informazioni e iscrizione: Lega svizzera contro il cancro, corsi-cst, casella postale, 3001 Berna, tel. 031 389 93 27
corsi-cst@legacancro.ch, www.legacancro.ch/cst_i



GICC 2018

4th St. Gallen International Gastrointestinal Cancer Conference: Primary Therapy of Early GI Cancer Focus on Oesophageal and Gastric Cancer

Under the auspices of EORTC

15–17 March 2018, St. Gallen/Switzerland



First Announcement

Information

St. Gallen Oncology Conferences (SONK)
c/o Tumor and Breast Center ZeTuP
Rorschacherstrasse 150
CH-9006 St. Gallen/Switzerland
info@oncoconferences.ch
www.oncoconferences.ch

Einladung

7. INTERDISZIPLINÄRES PROSTATAKARZINOMSYMPOSIUM

9. November 2017, Olma Messen, St.Gallen/Schweiz

**Zielpublikum: Urologen, Radioonkologen,
Medizinische Onkologen,
Internisten und weitere Fachpersonen**

**Save
the Date**



IBCSG Annual Meeting

Rudolf Maibach and Heidi Roschitzki, IBCSG Coordinating Center, Bern

It is an established tradition that the IBCSG Annual Meeting takes place right after the closure of the St. Gallen International Breast Cancer Conference. For the second time, «St. Gallen» has taken place in Vienna and the subsequent IBCSG Annual Meeting was held in the beautiful Parkhotel Schönbrunn.

This getting together of IBCSG coworkers, members and investigators that are otherwise so scattered all over the globe provides a valuable opportunity to meet face-to-face and to discuss ongoing projects. Focus was therefore put on the various committee meetings such as the **Foundation Council** and the **Scientific Executive Committee**.

The **IBCSG's Ethics Committee** met to reassess the ongoing IBCSG trials and the **Biological Protocol Working Group (BPWG)**, responsible for the review of all translational research proposals, discussed the ongoing projects and future ideas.

In the **POSITIVE Investigators Meeting**, Monica Ruggeri, Head of Young Patients Program, together with Olivia Pagani and Ann Partridge, co-chairs of the IBCSG 48-14 POSITIVE trial met with the Principal Investigators to discuss the progress after more than two years of trial conduct. Tanja Spanic, a young patient advocate from Europa Donna, opened the meeting with feedback on the importance of the POSITIVE trial from a patient's per-

Figure 1. Lectures during the IBCSG Annual Meeting in the imperial setting of the Kaiserlounge of the Parkhotel Schönbrunn.



spective. Nadia Bianco, a young POSITIVE investigator at the top recruiting site in Milan, shared her experience in the field of patients' recruitment. The huge participation and productive discussion was very welcome!

The **Data Managers Workshop**, organized by the IBCSG Data Management Center is also a tradition of the IBCSG Annual Meeting, and very helpful for site personnel involved in IBCSG trials.

The **Scientific Program** on Sunday started with the Early Trial Development Session presented by Marco Colleoni and Angelo Di Leo, co-chairs of the Scientific Executive Committee.

The Scientific Session served to look back on the achievements of the past year and to present an overview of the ongoing projects by the respective trial chairs.

Guy Jérusalem gave an overview of the group's impressive scientific achievements during 2016. He particularly stressed the prestigious publication record with 17 peer-reviewed manuscripts with an impact factor sum of 173. This year's **social event** started with a nostalgic city tour through Vienna which ended in picturesque «Heuriger», a traditional Austrian Tavern. Rolf Stahel, President of the Foundation Council, warmly welcomed all attendees and thanked Marianne Wenger for the perfect organization of the Meeting.

Thank you and Farewell to Professor Barry Gusterson

The IBCSG Annual Meeting was also the time to say goodbye and thank you to Barry Gusterson, who has been an active member of IBCSG for over 30 years and was Director of the Central Pathology Review in London and Glasgow. His motivation came from the vision to bring the IBCSG into a leader position in «Precision Medicine in Breast Cancer», a goal which has actually been achieved under his leadership.

We are deeply grateful for the over 30 years of Barry's commitment and wish him a wonderful retirement.

CLINICAL TRIALS

IBCSG 48-14/BIG 8-13 POSITIVE

The best available evidence suggests that pregnancy after breast cancer therapy does not negatively impact disease outcome and is safe for the offspring, but no definitive information is available to recommend a safe interval from breast cancer diagnosis to pregnancy. The POSITIVE trial investigates endocrine therapy interruption to enable conception for young women between 18 and 42 years of age with endocrine responsive early breast cancer who

Figure 2. Friendly exchange during the IBCSG Dinner: Barry Gusterson (right) with Rich Gelber (middle) and Brian Leyland-Jones (left).



received adjuvant endocrine therapy for 18 to 30 months and wish to attempt pregnancy.

The main objectives are:

- to assess the risk of breast cancer relapse associated with temporary interruption of endocrine therapy to permit pregnancy;
- to evaluate factors associated with pregnancy success after interruption of endocrine therapy.

The trial also evaluates biologic correlates of pregnancy and disease outcome.

A psycho-oncological companion study evaluating psychological distress, fertility concerns and decisional conflict in young women who participate in POSITIVE has been developed and is being activated in sites interested and capable to conduct it.

A total of 500 patients are planned to be recruited into the trial from centers worldwide in approximately 4 years. In Switzerland, 13 planned sites are open with 15 patients enrolled overall so far.

As of 30 March 2017, the trial has been activated in 113 sites from 15 countries (Switzerland-SAKK, Australia, Italy, Belgium, Spain-SOLTI, Greece-HORG, Slovenia, USA-Alliance, Canada-CTG, Japan-JBCRG, Portugal-SOLTI, Netherlands, Hungary, Ireland-CTI and Norway-NBCG) with an accrual of 120 patients overall in the main trial and 67 patients in the psycho-oncological companion study. The trial will be activated in five additional countries in the near future (Serbia, South Korea, Israel, Austria and France).

To date, 24 patients have been pregnant and six healthy babies have been delivered, two of them in Switzerland!

IBCSG 45-13 PANACEA

There is a clear need to develop new therapeutic agents for patients presenting with HER2-overexpressing or HER2-positive metastatic breast cancer. A significant amount of preclinical and correlative clinical data suggests that HER2-positive breast cancer could be amenable to immunotherapeutic approaches. PANACEA is a phase Ib/II trial evaluating the efficacy of the combination of pembrolizumab and trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancers who have progressed on prior trastuzumab-based therapy. The main objective is to determine if a monoclonal antibody targeted against PD-1, a T-cell negative regulator, can reverse trastuzumab resistance in patients previously progressing on trastuzumab.

Six patients were enrolled in the phase IB of the trial that served to determine the dose of pembrolizumab recommended for the subsequent phase II part. A first cohort of 40 patients with PD-L1 expressing tumor was then treated in the phase II. With amendment 1, it was decided to also study a cohort of 15 patients with PD-L1 negative tumors. Enrolment into this cohort has now stopped.

The trial is conducted in the 11 institutions from Austria, Australia, France, Belgium and Italy who form the Immunotherapy Task Force of the Breast International Group (BIG).

IBCSG 53-14 PYTHIA

This is an international, multicenter, prospective single arm phase II biomarker discovery clinical trial. The primary objective is to assess the association of PFS with gene mutations, gene copy number aberrations and gene signatures. Eligible patients are post-menopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative metastatic or locally relapsed breast cancer whose disease has progressed after prior adjuvant endocrine therapy or one line of systemic treatment, i.e., endocrine treatment or chemotherapy, administered for metastatic disease. The trial is included in the AURORA program conducted by the Breast International Group (BIG), an international study aiming to collect and characterize biological samples, including metastatic tissue, from patients with advanced breast cancer. Detailed molecular information, as well as functional image data for a subset of patients, will be available to identify putative biomarkers of response to the trial regimen.

PYTHIA was originally planned as a randomized, placebo-controlled trial comparing the experimental combination of palbociclib plus fulvestrant with a control of fulvestrant plus placebo. The very promising results of the PALOMA-1 and PALOMA-3 trials prompted IBCSG and BIG to abandon the control arm and to conduct the trial with one single arm. The strength of the trial lies in the translational research available because all patients are included in the AURORA program. Two gene signatures with potential predictive utility in terms of sensitivity to CDK4/6 blockade, one developed at the Université libre de Bruxelles and one from the Translational Research Unit at the Hospital of Prato, Italy (RBSig), will be evaluated as well. Baseline levels of activity of TK1 as well as early changes in TK1 expression levels measured during and after one cycle of therapy will also be studied. In addition, a sub-study with paired FDG-PET imaging is carried out in Belgian sites only.

The trial is being conducted at several sites in Belgium, Italy and the United Kingdom.

IBCSG 54-16 METEORA-II

In the first-line treatment of patients with HER2 negative advanced or metastatic breast cancer, various chemotherapy regimens can be used including taxanes, which are among the most active agents in this setting. Single agent response rates range from 20 to 50%. However, eventually all patients will progress with a median time to progression of 5 to 7 months. Results from multicenter phase II trials have yielded a median time to progression for weekly paclitaxel in metastatic breast cancer patients in the range of 4.7-4.9 months.

Recently a single arm phase II trial conducted in Istituto Europeo di Oncologia in Milan (IEO) investigated a so-called metronomic oral chemotherapy with cyclophosphamide plus capecitabine and vinorelbine in metastatic breast cancer. Patients received vinorelbine 40 mg orally on days 1, 3 and 5 every week, cyclophosphamide 50 mg daily and capecitabine 500 mg 3 times a day. This regime was called VEX. The goal was to deliver a regimen which is tolerable over a prolonged time period.

Given the promising activity and the good tolerability of the VEX regimen, the aim of METEORA-II is to investigate whether the VEX schedule may improve efficacy and tolerability as compared to standard paclitaxel treatment in advanced or metastatic ER-positive/HER-2 nega-

tive breast cancer patients. Chemotherapy may need to be stopped due to lack of tolerability, lack of efficacy or patient preference through subjective symptom assessment. Time to treatment failure has been chosen as primary endpoint. It is a composite endpoint combining all feasibility aspects of a treatment and is defined as time from the date of randomization to the date when the final dose of trial treatment is administered. It is therefore uniquely suited to the research question of the current trial.

The trial will be conducted at approximately 25 sites in Italy and is currently under activation.

Correspondence:

Rudolf Maibach, PhD
IBCSG Coordinating Center
Effingerstrasse 40
CH-3008 Bern
rudolf.maibach@ibcsg.org
www.ibcsg.org

European Thoracic Oncology Platform (ETOP)

Heidi Roschitzki, ETOP Coordinating Office, Bern

Clinical trials with closed accrual

ETOP 2-11 BELIEF is an open-label, single-arm, phase II multicentre trial exploring whether first-line erlotinib plus bevacizumab improves progression-free survival in NSCLC patients with activating EGFR mutations (del19 or L858R). The outcomes are reported overall and separately in patients with and without the pre-treatment EGFR T790M mutation. The accrual goal of 102 patients was reached in October 2014. Treatment and follow-up is still ongoing.

The results have been published in May 2017 (Lancet Respiratory Medicine, Volume 5, No. 5, p435-444). Follow-up for the patients that are still on treatment will continue as planned.

ETOP 7-14 NICHE is a phase II, international multicentre clinical trial sponsored and conducted by ETOP. The primary objective is to evaluate the potential of afatinib to control disease in pre-treated patients with advanced NSCLC harbouring HER2 exon 20 mutations.

The trial was activated at the beginning of 2015. In total, 13 patients from Spain, Germany and the Netherlands have been enrolled into the trial. Accrual was closed in November 2016. Treatment and follow-up of the enrolled patients continues as planned. The treatment results, together with a comprehensive biomolecular analysis of the tumours will be presented at ASCO 2017.

Recruiting clinical trial

ETOP / IFCT 4-12 STIMULI is a randomised open-label phase II trial of consolidation checkpoint inhibitors ipilimumab and nivolumab in limited-stage SCLC after chemo-radiotherapy. Progression-free survival and overall survival are combined primary endpoints.

The trial is open in Switzerland, Belgium, Germany, France, and Spain. Activation in the United Kingdom is ongoing. The accrual as of 1 May 2017 is 105 patients, of which 53 have been randomised so far (33 under amendment 1).

ETOP 5-12 / EORTC 08111 SPLENDOR is a randomised, open-label, phase III trial evaluating the addition of denosumab, a monoclonal antibody targeting and inhibiting RANKL, to standard first-line anticancer treatment in advanced NSCLC.

The accrual as of 1 May 2017 is 451 randomised patients, with 314 being contributed by ETOP and 137 by EORTC sites (85 patients from Switzerland). Main recruiting country is Spain, with 142 randomized patients. A protocol amendment, mainly relating to protocol clarifications, was released on 22 February 2017. Site activation is ongoing.

ETOP 6-14 NICOLAS is an international, multicentre phase II trial evaluating the feasibility of anti-PD1 nivolumab administered concurrently with standard first-line chemotherapy and radiotherapy in locally advanced stage IIIA/B Non-Small Cell Lung Carcinoma.

The trial is activated in Belgium, Germany, the Netherlands, Spain, and Switzerland. In Switzerland, four SAKK sites are participating in the NICOLAS trial. The current accrual is 33 patients, 12 from Spain, 8 from Switzerland (USZ), 5 from Germany, 5 from the Netherlands and 3 from Belgium. A trial in progress (TiP) poster has been presented during the ELCC 2017 in Geneva.

ETOP 8-15 PEARLS (EORTC-1416-LCG / KEY-NOTE-091) is an international, triple-blinded, placebo-controlled randomised phase III trial. It will prospectively investigate the benefit of adjuvant treatment with pembrolizumab for one year versus placebo for early stage NSCLC patients, after completion of radical surgery (lobectomy/pneumonectomy) with or without standard adjuvant chemotherapy.

The target sample size is 1380 randomised patients. The trial is currently activated in Austria, Belgium, Denmark, Estonia, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Netherlands, Poland, Portugal, Slovenia, Spain, Switzerland and United Kingdom. The current accrual is 171 randomised patients, 86 from ETOP sites (15 from Switzerland).

Clinical trials under activation

ETOP 9-15 PROMISE-meso is a randomised, open-label, phase III trial comparing pembrolizumab versus standard chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma. Mesothelioma is an aggressive malignancy most commonly affecting the pleura. The trial protocol was released on 15 November 2016 and the activation of the 12 sites from the United Kingdom and Switzerland is ongoing.

ETOP 10-16 BOOSTER is a randomised, open-label, phase II trial comparing the third generation EGFR TKI osimertinib in combination with the angiogenesis inhibitor bevacizumab versus osimertinib alone as second-line treatment in stage IIIB-IVb NSCLC with activating EGFR and T790M resistance mutation. Switzerland, Ireland, the Netherlands, Spain, South Korea, and Singapore will participate in this trial with a total of 27 sites. The trial protocol was released on 13 December 2016 and site activation is ongoing.

ETOP Residential Workshop 5-7 October 2017 in Amsterdam, NL

The ETOP Residential Workshops bring together young investigators and experienced faculty and allow to develop and discuss new ideas for clinical research in an informal setting with peers. The next ETOP Residential Workshop will take place 5-7 October 2017 in Amsterdam, the Netherlands. We invite you to join other young thoracic oncology investigators in this program and share your experience and ideas with a renowned faculty from all over Europe.

Correspondence:

Solange Peters, MD PhD
ETOP Scientific Coordinator
solange.peters@chuv.ch
www.etop-eu.org



Fiume Verzasca, Brione-Verzasca.

Update from the 20th Annual Meeting of the International Extranodal Lymphoma Study Group

Felicitas Hitz, SAKK delegate and member of the IELSG Board of Directors
Gloria Iacoboni, IOSI fellow, Bellinzona, Switzerland

The 20th annual meeting of the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) was held in Stuttgart, Germany, on March 17-18, 2017. One more year participants came from all over the world to discuss ongoing and future trials, this year including a strong presence of South American clinicians and hemato-pathologists. Currently 32 studies, conducted under the umbrella of IELSG, have been completed. Forty-nine original papers are published in international peer-reviewed journals. A success thanks to 317 participating institutions and nearly 7000 patients enrolled, many of them with regular histologic review from an international pathologists' panel.

Here we summarize the principal issues of the open or recently closed studies which were addressed during the meeting.

CNS Lymphoma

The ongoing trials on CNS lymphoma could be divided into those aimed at younger, fit patients, and those aimed at patients older than 70 years of age or unfit for intensive therapy.

Younger patients

IELSG32 – The international phase II trial of the MATRix regimen (Methotrexate, Cytarabine, Thiopeta and Rituximab) in patients with primary CNS lymphoma was the first one presented. Results of the second randomisation comparing consolidation with whole brain irradiation vs. autologous stem cell transplantation were discussed. Future exploratory analyses include age, OR to induction, subgroups and imaging studies, and will be possibly submitted to the next ASH meeting.

IELSG42 – An international phase II trial assessing tolerability and efficacy of sequential MATRix and R-ICE treatment, with intrathecal chemotherapy, followed by high-dose chemotherapy supported by autologous stem cell transplant, in patients with systemic B-cell lymphoma with CNS involvement at diagnosis or relapse (MARIETTA regimen). The primary endpoint is 1-year

PFS. The estimated sample size consists of 76 patients. To date 36 patients have been enrolled at 14 Italian and UK centers. An interim analysis, focused on both safety and activity, is ongoing.

IELSG43 – This randomized phase III trial aims to optimize the treatment of patients younger than 70 years old with primary CNS lymphoma. It randomizes patients to high-dose consolidation chemotherapy with autologous stem cell transplantation or conventional consolidating chemotherapy, after achieving at least PR after 4 cycles of MATRix. It is the first randomized trial in this disease to determine the question of whether high-dose chemotherapy as first line treatment is superior to conventional therapy as consolidation after MATRix. Target accrual is 250 patients, with currently 115 patients enrolled in Germany and Italy. SAKK will open the trial for interested centers in Switzerland.

Older patients

IELSG45 – The upcoming **FIGORELLA** trial is a randomized phase II trial on comorbidity- and fitness-tailored treatment in elderly patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma. Currently consolidative myeloablative chemotherapy supported by autologous stem cell transplantation may result in high rates of lethal complications in this group of patients. Moreover, consolidative whole-brain irradiation is associated with increased risk of iatrogenic, disabling neurotoxicity.

On this background, experts of the European PCNLS Collaborative Group (EPCG) designed an international prospective trial exploring different forms of maintenance therapy. Patients older than 70 years old will enter this randomized phase II trial. Those who are eligible for high-dose methotrexate will receive the treatment arm with high-dose MTX, Procarbazine and Rituximab (PRIMAIN regimen) and maintenance with either procarbazine for 6 months or lenalidomide for 2 years; patients who are not eligible for high-dose MTX will enter arm B with whole brain irradiation, oral temozolamide and rituximab, followed by temozolamide maintenance for 1 year. Patients not eligible for any antineoplastic treatment will only be registered. The final protocol is expected soon.

Other EPCG ongoing trials – A meeting of the core-investigators of the EPCG preceded the IELSG meeting, and was reported to the IELSG assembly by Prof. A. Ferreri. Ongoing CNS lymphoma trials discussed at the EPCG meeting included the German MARiTA and subsequent MARTA trials, phase II trials to evaluate high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant in primary CNS lymphoma in patients > 65 years. In the relapse/refractory setting the UK Cancer Research Group is carrying out the TIER study, a phase I/II study with Thiotepa, Ifosfamide, Etoposide and Rituximab, and the Nordic Lymphoma Group is running the phase II REPRICIL trial, with a combination of Ibrutinib, Lenalidomide and Rituximab followed by ASCT. Both include patients ≥ 18 years old.

Testicular lymphoma

IELSG30 – A phase II study of R-CHOP with intensive CNS prophylaxis and scrotal irradiation in patients with primary testicular diffuse large B-cell lymphoma. The prior IELSG10 trial showed that intrathecal prophylaxis and testicular radiotherapy resulted in a 5-year cumulative incidence of CNS recurrence of 6%. With this rationale, the IELSG30 study includes 6 courses of R-CHOP-21 with four intrathecal injections of liposomal cytarabine followed by consolidation with 2 courses of intermediate dose iv MTX (1.5g/m²) and scrotal irradiation. Only 5 patients remain to be enrolled. The accrual is still ongoing for the next few months.

Primary mediastinal B-cell lymphoma

IELSG37 – This randomized phase III trial assesses the role of radiotherapy in patients with PMBCL who have a negative FDG-PET after standard immunochemotherapy. Up to now 325 patients have been enrolled in 40 centers of 13 countries. In March 2017, 266 PET scans had been centrally reviewed, defining Deauville score 1-3 as negative. A 46% of the patients were PET-negative (131/266) and were randomized to either mediastinal radiotherapy or observation; 51% of the patients (135/266) had PET-positive scans and received salvage regimens. Although the outcome of patients treated with intensive immunochemotherapy alone is promising, the role of radiotherapy in PET negative individuals at the end of treatment remains to be defined. A planned interim analysis will be performed during 2017.

Marginal Zone Lymphoma

IELSG38 – A phase II study of chlorambucil in combination with subcutaneous rituximab followed by maintenance therapy with subcutaneous rituximab in patients

with MALT lymphoma. The study reached its planned accrual of 112 patients earlier than expected. Preliminary data of histologically proven diagnosis of CD20-positive marginal zone B-cell lymphoma of MALT type arisen in any extranodal site *de novo* or in relapse after local therapy (surgery, radiotherapy, *H. pylori*-eradicating treatment) demonstrated a high response rate after six months and a further improvement of response after one year of maintenance. The results will be presented at the ICML 2017 meeting in Lugano.

IELSG39 – Prospective phase II trial addressing the efficacy of first-line *Chlamydia psittaci* (Cp)-eradicating therapy with doxycycline, followed by monitoring and antibiotic re-treatment if re-infection in patients with newly diagnosed ocular adnexal marginal zone lymphoma. Patients were treated with doxycycline 100 mg BID for four weeks followed by four weeks rest, repeated for three courses. The accrual of 44 patients is now completed and the baseline and follow-up samples of Cp PCR analysis, orbit MRI and ophthalmologist evaluation are under evaluation.

IELSG46 – Biologic retrospective study in SMZL. The majority of SMZL display an indolent course but a significant proportion of patients (25 – 30%) experience a poor outcome and survive < 5 years. The development of an accurate and validated prognostic score could address the following needs a) uniform reporting of patients in clinical trials, b) precise prognostic counselling of patients with SMZL, c) define a study population for future clinical trials focused on high risk SMZL.

New proposals

There were some new protocols presented at the meeting.

IELSG40 – The CLEO trial is a phase II trial addressing feasibility and activity of clarithromycin and lenalidomide in combination: a full oral treatment for patients with relapsed/refractory extranodal marginal zone lymphoma (rrEMZL). There is no standard treatment for relapsed/refractory MALT. This study proposes a full oral therapy with the combination of these two agents. The phase II study with single agent clarithromycin in rrEMZL showed a 2-year PFS of 56%. Lenalidomide is well known for its activity in multiple myeloma and diffuse large B-cell lymphoma. The primary objective is to assess the ORR of the combination treatment. The secondary objectives are to evaluate the safety profile and the PFS and TTP of the combination. Accrual will start in the next months.

The **MALIBU** trial, exploring the combination of Rituximab in combination with Ibrutinib in marginal zone lymphoma, is still awaiting administrative issues

to begin accrual. The ICML meeting is the deadline to decide if the study will eventually take place.

New proposal – A randomized Phase II Trial of DA-EPOCH-R vs. R-CHP + Brentuximab Vedotin (BV) in patients with Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma (PMBCL) was presented by Nowakowski and Dabrowska-Iwanicka. PMBCL expresses CD30, a target of BV, and BV could be active in CD30 positive DLBCL, including PMBCL. The combination of BV with R-CHP has shown promising results in newly diagnosed CD30-positive DLBCL, although the preliminary data (Zinzani et al, ASH 2016) in PMBCL are somehow disappointing. Patients will be randomized to DA-EPOCH-R or R-CHP plus BV. For the primary endpoint of the study, rate of PET/CT negative patients at the end of treatment, the standardized PET/CT evaluation of the IELSG37 trial will be used.

IELSG26 - A study designed to investigate whether the metabolic heterogeneity of mediastinal masses, alone and/or in association with other baseline quantitative PET parameters, may be a prognostic marker in PMBCL patients. The IELSG26 has already allowed to define the prognostic role of several functional PET parameters, namely the metabolic tumor volume, the maximum standardized uptake value and the total lesion glycolysis (TLG). In addition, the prognostic value of intratumoral metabolic heterogeneity was assessed in PMBCL. Intratumoral metabolic heterogeneity (MH) can reflect variations in cellularity, angiogenesis, extracellular matrix or necrosis. In solid cancer and sarcoma FDG-PET has been proposed as a reliable tool to evaluate the metabolic patterns of intratumoral heterogeneity. A prognostic model based on the combination of MH and TLG at baseline could be built to identify patients with different risk of progression.

Retrospective Study on T-Cell Neoplasms in Collaboration with Latin America – Hemato-pathologists and clinicians of Latin America were invited to this novel meeting to discuss projects addressing the epidemiology of T/NK

cell lymphomas in Latin America. The International TCL project database may provide controls from Europe and Asia. The collaboration will start with a central pathology review of primary intestinal T and NK cell lymphomas in South America.

The IELSG meeting included an excellent educational lecture by Dr. Leticia Quintanilla-Martinez (Universität Tübingen) on the recently updated WHO 2016 classification of lymphoid neoplasms.

Times of change was the motto of the exhibition at «Mercedes-Benz Museum», the social highlight of the meeting. What is true for the evolution of cars might be adopted for the future of the IELSG.

Many thanks to the IELSG team organizers and to Professor Gerald Illerhaus from Stuttgart for hosting this years' meeting.

Mercedes-Benz Museum, Stuttgart, Germany.



Correspondence:

PD Dr. Felicitas Hitz
Onkologie/Hämatologie
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstrasse 95, CH-9007 St. Gallen
felicitas.hitz@kssg.ch

High dose toxicity after low dose cisplatin due to a rare condition

Catrina Uhlmann Nussbaum¹, Benno Röthlisberger², Andreas Zettl³, Isabell Rost⁴, Walter Mingrone¹

¹ Oncology Center, Cantonal Hospital Olten, Olten, Switzerland

² Center of Laboratory Medicine, Cantonal Hospital Aarau, Aarau, Switzerland

³ Viollier Pathology, Allschwil, Switzerland

⁴ Department of Human Genetics, University of Wuerzburg, Biozentrum, Wuerzburg, Germany

Introduction

We present the case of an unusual treatment related toxicity in a 42-year-old female diagnosed with squamous cell lung cancer in the right upper lobe at the age of 36 and squamous cell cancer of the right tonsil at the age of 38.

Up to the diagnosis of lung cancer, the patient was a light smoker with a history of eight pack years. She did not have any pre-existing medical conditions. Her family history suggests no pattern for inherited cancer. She is married and has two healthy children aged 15 and 18 years.

Case presentation

At the age of 36 she was admitted to the Emergency Department with cough and a fever. The chest radiograph (Image 1) showed an upper right lobe infiltrate with suspicion of an atelectasis. The thoracic CT-scan revealed a tumorous lesion in the right main bronchus of the right upper lobe (Image 2). Bronchoscopy with a biopsy proved the diagnosis of squamous cell lung cancer. Staging with PET-CT showed the primary tumor with probable ipsilateral lymph node metastases

with no evidence of distant metastases (Image 3). Staging mediastinoscopy was negative. A sleeve resection of the right upper lobe was performed with curative intent.

Despite favorable preoperative PET-CT and mediastinoscopy the definitive tumor stage of the **squamous cell carcinoma** (Image 4) after right upper lobe sleeve resection was pT3 pN1 (4/9) cM0 L1 V0 Pn1 R1 G2 (stage IIIA). Our multidisciplinary tumor board decided to offer her adjuvant treatment with radiochemotherapy with weekly cisplatin followed by 4 cycles of cisplatin and vinorelbine.

Image 3. PET/CT scan for staging with tumour in the right lung and no evidence of distant metastases (6/2011).

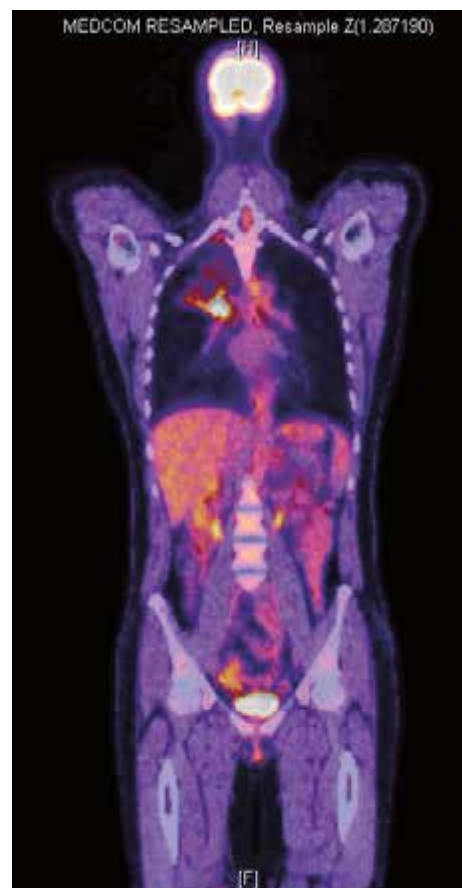


Image 1. Chest radiograph with upper lobe infiltrate on the right side (6/2011).



Image 2. Thoracic CT scan with lung tumor in the right upper lobe (6/2011).

Radiochemotherapy started 6 weeks after an uneventful recovery from surgery. On the third and tenth day of radiotherapy she received 60 mg cisplatin intravenously (40 mg per square meter), amounting to a total of 120 mg. On both chemotherapy-days, blood counts and renal function tests were within the normal range. Five days after the second administration of cisplatin and a 20 Gray radiotherapy dose, the patient was hospitalized with severe right abdominal pain and diarrhea. The white blood cell count revealed agranulocytosis. Antibiotic treatment with ceftriaxone and metronidazole was administered. The unexpected aplasia led us to add G-CSF at a dose of 5mg/kg/day. Six days later (day 21 of the treatment), still in aplasia, she developed a high fever, her condition deteriorated rapidly and she had to be transferred to the Intensive Care Unit. The abdominal CT-scan showed massive dilatation of the right colon. The antibiotics were changed to imipenem and vancomycin, G-CSF was doubled to 10mg/kg. Two days later the high fever persisted and the thoracic CT-scan suggested pulmonary aspergillosis. The galactomannan test was also positive. Voriconazole was added. On that same day she developed complete hair loss within a few hours.

After 16 days of aplasia the white blood cell count normalized but another month was needed for the patient to recover from all the complications. The radiochemotherapy was stopped.

Three months later bronchoscopy indicated an irregularity of the carina and carcinoma in situ was histologically diagnosed. It was decided to re-operate on the patient: an extrapleural and intrapericardial right pneumonectomy with sleeve-anastomosis and mediastinal lymphadenectomy was performed. An R0 resection was achieved. The resected

tissue showed residual carcinoma in situ and one lymph node with micrometastasis. It took the patient almost three months to recover and leave the hospital. The patient has been in complete remission from her lung cancer ever since. Due to the previous almost lethal toxicity no further radiotherapy or chemotherapy was administered.

At the age of 38 the patient developed p16-negative squamous cell carcinoma of the right tonsil (Image 5). The tumor was detected on a CT-scan of the head ordered due to the patient complaining of headaches. Tumor resection and right neck dissection were performed, definite staging showed **pT2 pN2b (2/25) cM0 L0 V0 Pn0 R0 G2-G3**. After surgery the patient underwent percutaneous radiotherapy to the tumor bed and lymph nodes as adjuvant treatment. The patient experienced severe radio-toxicity with grade III mucositis. The treatment had to be stopped prematurely at 54 Gray instead of the planned dose of 59.6 Gray. Complaints of a dry mouth and hypogeusia continue to persist.

Diagnosis and Pathophysiology

Based on the combination of lung cancer, head and neck cancer and the excessive toxicity from Cisplatin, Fanconi's anemia (FA) was suspected. Further evidence supporting our diagnosis are the patient's short stature, the café au lait patch on her right ankle, the young age at cancer diagnosis and the squamous cell histology of the lung cancer and the head and neck cancer. FA cells are characterized by chromosomal hypersensitivity to cross linking agents such as diepoxybutane (DEB), mitomycin C or platin analogues. The resulting increase in chromosome breakage provides the basis for the diagnostic test (1). The test measures the level of chromosome breakage in primary lymphocytes

Image 4. Squamous cell carcinoma of the lung.

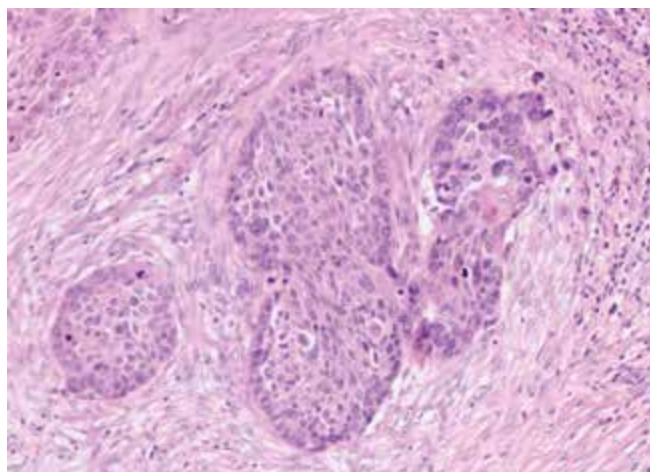
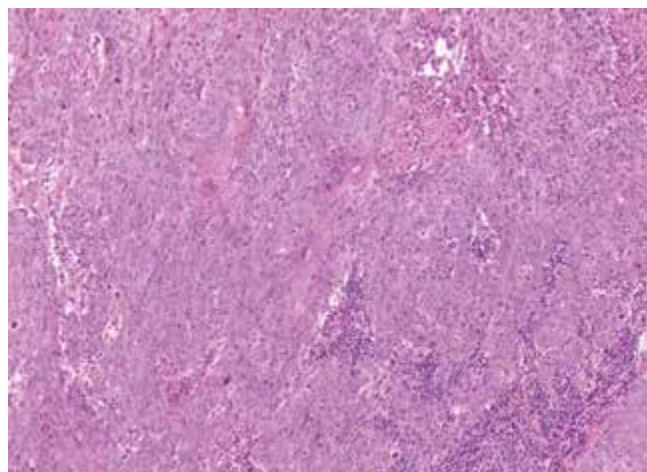


Image 5. p16-negative squamous cell carcinoma of the tonsil.



from a patient sample and compares it to that in cells from known patients with FA and from normal cells of control subjects. Cell samples of our patient were tested in Wuerzburg, Germany, in Professor Schindler's laboratory. The results showed an increased sensitivity to mitomycin C falling within the range of other patients with FA, confirming our diagnosis. Finally, Next Generation Sequencing of a Fanconi Anemia Gene Panel, the TruSight Cancer Panel, and Whole-Exome-Sequencing revealed two different compound heterozygote FANCM mutations.

Molecular features

Fanconi's anemia (FA) is a very rare recessive genetic disorder, named after the Swiss pediatrician Guido Fanconi. It was first described in 1927 (2). There are at least 13 genes involved in Fanconi's anemia, and one of them is identical to the well-known breast-cancer-susceptibility gene *BRCA2* (3). FA belongs to the group of inherited bone marrow failure syndromes (IBMFS) also including Dyskeratosis congenita, Diamond-Blackfan anemia, Shwachman Diamond syndrome and others (4). The encoded FA proteins function coordinately to repair DNA crosslinks. Current evidence suggests additional functions of the FA

proteins in stress signaling and apoptosis in response to oxidative damage and inflammatory cytokines. The FA pathway is particularly responsive to a certain type of DNA damage known as interstrand cross-links (ICLs). ICLs can be caused by a buildup of toxic substances produced in the body or by treatment with certain cancer therapy drugs.

Eight proteins associated with Fanconi anemia group together to form a complex known as the FA core complex. The FA core complex activates two proteins, the FANCD2 and FANCI. The activation of these two proteins brings DNA repair proteins to the area of the ICL so the cross-link can be removed and DNA replication can continue. 80 to 90 percent of cases of Fanconi anemia are due to mutations in one of three genes, *FANCA*, *FANCC*, and *FANCG*. These genes provide instructions for the production of components of the FA core complex. Mutations in any of the many genes associated with the FA core complex will cause the complex to be nonfunctional and disrupt the entire FA pathway. As a result, DNA damage is not repaired efficiently and ICLs build up over time. The ICLs stall DNA replication, ultimately resulting in either abnormal cell death due to an inability to make new DNA molecules or uncontrolled cell growth due to a lack of DNA repair processes. When the buildup of errors in DNA leads to uncontrolled cell growth, affected individuals can develop acute myeloid leukemia or other types of cancers (5).

Table 1. Observed cancers, ratio of observed to expected cancers, and 95% CIs among North American respondents with FA.

	No. of observed cancers*	O/E†	95% CI‡
Cancer type			
Leukemia (AML)	9	785§	360-1490
Head and neck	6	706§	260-1540
Esophagus	2	2362§	265-8530
Liver	2	386§	45-1395
Vulva	3	4317§	870-12 615
Cervix	2	179§	20-645
Osteosarcoma	1	79	1-440
Soft-tissue sarcoma	1	49	0.6-270
Brain	1	17	0.2-95
Total cancers	27	50§	35-80
Total solid tumors	18	48§	30-80

* A total of 27 cancers observed in 23 patients. Two patients had 2 solid tumors (cervix and vulva, and vulva and esophagus) and 1 patient had 3 solid tumors (esophagus, liver, and cervix).

† Expected cancer incidence rates calculated from the Connecticut Tumor Registry.

‡ Limits of the 95% CIs rounded to the nearest 5 for values greater than or equal to 10.

§ $P < .05$ that true O/E ratio equals 1.0 (exact 2-sided tests).

Rosenberg PS, et al. *Blood* 101: 822-826, 2003.

Clinical features

FA is an inherited type of anemia that leads to bone marrow failure. Though considered primarily a blood disease, FA may affect all systems of the body. The clinical features of FA are very heterogeneous and patients may develop a wide variety of abnormalities (6). FA is characterized by congenital abnormalities and is also a cancer-prone disease, affecting people decades earlier than the general population. The incidence of FA is approximately three per million and the heterozygote frequency is estimated at 1 in 300 in Europe and the United States. FA has been reported in many ethnic groups and founder mutations have been described in Ashkenazi Jews, who have an approximate carrier frequency of 1 in 89 and Africans where the carrier frequency was estimated at 1 in 83 (7).

Congenital abnormalities include skeletal abnormalities (e.g. radial ray and thumb anomaly) in 71%, skin pigmentation (e.g. cafe au lait, hyper- and hypopigmentation) in 64%, short stature in 63%, microphthalmia, renal and urinary tract abnormalities, mental retardation and others. 11% have short stature and skin findings only. At least 25-30% have no physical findings at all. Individuals

with no physical findings are usually diagnosed at a later age. Median age at diagnosis is 5-7 years and median survival 20-30 years.

Malignancies include MDS, AML and solid tumors like HCC, SCCN and others with excessive risk compared to the expected general rate (Table 1) (8).

Alkylating agents such as Cisplatin induce cross-linking and stop replication at the forks. When replication is halted due to cross-linking, the Fanconi pathway is activated. DNA damage cannot be repaired and this results in **excessive toxicity** as was seen in our patient.

Birkeland et al. described the complications and adverse effects of postoperative radiotherapy in 12 patients with FA (9). The median radiation dose was 5590 cGray (range, 2500-7020 cGray). The most common adverse effects were mucositis (n=9), dysphagia (n=8), and pancytopenia (n=6). Radiotherapy could not be completed in 5 cases. The same data suggest extended courses at lower daily doses of 1.5-1.8 Gray per fraction. However other pre-clinical fibroblast models show no increased sensitivity to ionizing radiation (10).

Treatment consists of hematopoietic stem cell transplant for the hematological diseases of FA. Reduced doses of genotoxic agents such as cyclophosphamide, busulfan, and ionizing radiation are used to avoid toxicity. The use of RIC - that remains myeloablative for FA patients - has resulted in improved transplant outcomes. Unfortunately, HSCT does not correct the non-hematological manifestations of FA. For solid tumors, surgery is the preferred treatment option especially for HNSCCs (11). More than 50% of the HNSCCs have already progressed to locally advanced disease by the time of diagnosis, thus requiring aggressive multimodal approaches to achieve a higher survival rate. Standard treatment approaches such as Cisplatin and radiation can cause severe to lethal treatment-associated toxicities in undiagnosed FA patients.

In known FA adult patients, **surveillance** for the most frequent occurring cancers should be done. A complete blood count is recommended every 4-6 months, liver enzymes and ultrasound every 6-12 months and laryngoscopy and gynecological exams at least once a year.

Conclusion

In case of unexpected toxicity due to even small doses of crosslinking and alkylating agents we advise to test the patient for FA even in the absence of typical clinical features.

At time of publication of this report, the patient is in complete remission of the tonsil and lung cancer but just had been newly diagnosed with a primary cancer of the tongue.

References

1. Auerbach AD. Fanconi anemia diagnosis and the diepoxybutane (DEB) test. *Exp Hematol* 21: 731-733, 1993.
2. Fanconi G. Familiäre infantile perniziösartige Anämie (perniziöses Blutbild und Konstitution). *Jahrbuch Kinderheilk* 117: 257-280, 1927.
3. D'Andrea AD. Review Article. Susceptibility pathways in Fanconi's Anemia and breast cancer. *N Engl J Med* 362: 1909-1919, 2010.
4. Shimamura et al. Pathophysiology and Management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev* 24: 101-122, 2010.
5. Genetics home reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/fanconi-anemia>
6. De Kerviler E, Guermazi A, Zagdanski AM, et al. The clinical and radiological features of Fanconi's anaemia. *Clin Radiol* 55: 340-345, 2000.
7. Tischkowitz MD, Hodgson SV. Review article. Fanconi anaemia. *J Med Genet* 40: 1-10, 2003.
8. Rosenberg PS, Greene MH, Alter. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 101: 822-826, 2003.
9. Birkeland AC. Postoperative Clinical Radiosensitivity in Patients With Fanconi Anemia and Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 137: 930-934, 2011.
10. Kalb et al. Lack of Sensitivity of Primary Fanconi's Anemia Fibroblasts to UV and ionizing Radiation. *Radiation Research* 161: 318-325, 2004.
11. Schethenbach et al. Squamous cell carcinomas of the head and neck in FA: Risk, Prevention, Therapy, and the need for Guidelines. *Klin Padiatr* 224: 123-138, 2012.

Correspondence:

Dr. med. Catrina Uhlmann Nussbaum
Leitende Ärztin Onkologie
Medizinische Klinik
Kantonsspital Olten
Baslerstrasse 150, 4600 Olten
catrina.uhlmann@spital.so.ch

20. Internationales Seminar

„Onkologische Pflege – Fortgeschrittene Praxis“

Leitung: Dr. Glaus (CH), M. Fliedner (CH), E. Wimmer (DE), Mag. Achatz (AT)
Wissenschaftlicher Beirat: A. Jähne (CH/DE), H. Titzer (AT)



Information

St. Gallen Oncology Conferences (SONK)
Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso)
Rorschacherstrasse 150
9006 St.Gallen / Schweiz
deso@oncoconferences.ch
www.oncoconferences.ch



7. und 8. September 2017

Universität St. Gallen (CH)

9th Annual T-Cell Lymphoma Forum

January 26-28, 2017, San Francisco (CA), USA

Fatime Krasniqi and Emanuele Zucca

The 9th Annual T-cell Lymphoma Forum took place last January, again in San Francisco, and focused on the latest information on novel agents and treatment approaches in this subtype of lymphoma. The Forum was chaired by Francine M Foss, MD, Owen A O'Connor, MD, PhD, and Kensei Tobinai, MD, PhD. An international faculty of more than 30 experts presented a comprehensive and updated reappraisal of the state of the art on the new WHO classification, epidemiology, pathogenesis and therapy of Cutaneous T-cell Lymphomas (CTCLs) and Peripheral T-Cell Lymphomas (PTCLs). This article is a summary of a personal selection of presentations and abstracts. The detailed program and the abstract book can be downloaded from the internet: http://www.hematologytimes.com/p_page.do?p=channel/tclf

New WHO classification of T-cell lymphomas: Where do we stand?

Significant advances resulting from recent transcriptomic or genomic studies have impacted the classification of cutaneous and peripheral T-cell lymphomas (CTCLs/PTCLs), and significant changes were incorporated in the currently updated WHO classification [1]. Besides the well-defined ALK-positive ALCL entity, ALK-negative ALCL is now a definite entity [1]. A new rare provisional entity, «Breast implant-associated ALCL», occurring as an effusion around the implant or as a mass adjacent to the breast implant, is now introduced [1]. In the group of nodal PTCLs a new entity was inserted, nodal TCL with TFH-phenotype, which includes angioimmunoblastic T-cell lymphoma, follicular T-cell lymphoma, and other nodal PTCL with a TFH phenotype [2]. In the updated WHO classification, the term «EATL» is now restricted to cases formerly known as type I EATL, typically associated with celiac disease, whereas the formerly type II EATL is now designated «Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma (MEITL)» due to its distinctive features and lack of association with celiac disease [1]. In addition, systemic EBV+ T-cell LPD of childhood, cutaneous T-cell LPD and T-cell LGL are considered as separate entities.

Brentuximab Vedotin (BV) appears to become the standard in patients with r/r CD30-expressing cutaneous T-cell lymphoma: Results of the Phase 3 ALCANZA study

The ALCANZA study is a randomized, open-label, multicenter phase 3 trial testing the efficacy and safety of BV vs physician's choice (PC) of methotrexate (MTX) or bexarotene (Bex), in previously treated patients with CD30-expressing CTCL [3]. In this study 131 patients were included and randomized; baseline characteristics were generally balanced between arms with the exception of more patients with extracutaneous disease in the BV arm.

Table 1. Main novel PTCL variants and entities.

Anaplastic large cell lymphoma (ALCL)

- ALK-negative ALCL (definite entity)
- Breast-implant-associated ALCL (new provisional entity)

Nodal TCL with TFH-phenotype

- AITL
- Follicular T-cell lymphoma (FTCL)
- Other nodal PTCL with TFH phenotype

Enteropathy-associated TCL (EATL)

- Type 1, celiac disease associated

Monomorphic epitheliotropic intestinal TCL (MEITL)

Indolent T-cell LPD of the GI-tract

Systemic EBV+ T-cell lymphoma of childhood

Cutaneous T-cell LPD

- Variants (LyP) and provisional entities

T-cell LGL

- STAT3 & STAT5B mutations

modified by Stefan Dirnhofer

At a median follow-up of 22.9 months, ORR4 (primary endpoint) and PFS strongly favored BV vs PC with an ORR4 of 56% vs 13% ($p < 0.0001$) and a median PFS of 16.7 vs 3.5 months (HR 0.270; 95% CI, 0.169–0.430; $p < 0.0001$), respectively [3]. ORR was 67% ($n=43$) with CR 16% for BV, compared with an ORR of 20% ($n=13$) with CR 2% for PC (ORR, $p < 0.0001$; CR, $p = 0.0046$), with a similar side-effect profile [3]. These data show a statistically significant superiority of BV therapy compared to PC of Bex or MTX in CD30+ CTCL.

New combinations with CHOP backbone in PTCLs: Strengths and limitations

The standard therapy for PTCL is still based on anthracycline-containing chemotherapy such as CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone) or CHOP-like regimens, although the outcome is not satisfactory [4]. Even more intensive treatment regimens did not improve outcome. As an alternative approach, the combination of CHOP with new agents which have different mechanisms of action and therapeutic targets has been tried in several clinical trials, including the anti-CD52 monoclonal antibody (alemtuzumab), proteasome

inhibitor (bortezomib), anti-vascular endothelial growth factor antibody (bevacizumab), denileukin diftitox, and mTOR inhibitor (everolimus) [5–10].

Several small phase 2 studies have suggested a potential benefit of the addition of new agents (such as alemtuzumab, bortezomib, bevacizumab, everolimus, demileukin) to the CHOP backbone especially regarding the response rate. However, relatively short duration of response and the occurrence of significant toxicities, such as infection, limited the value of those combinations [10]. Currently, phase 3 trials adding other agents to the CHOP backbone are ongoing, such as the histone deacetylase inhibitor, romidepsin, and the anti-CD30 monoclonal antibody, brentuximab vedotin [10]. The results of phase 3 studies might provide more strong information regarding the efficacy of the therapeutic strategy based on adding new agents to the CHOP backbone [10].

New single agents on the horizon of PTCL treatment

To improve the outcome of patients with PTCL, the introduction of novel agents is necessary. Recent research has led to the development of numerous agents, including HDAC inhibitors, immunconjugates, antifolates, mono-

Table 2. Novel single agents.

Agent	MOA	Phase	Patients (n)	Toxicity (grade 3 or >)	ORR	CRR	DOR (months)
Bendamustine	Alkylating agent	II	60	Myelosuppression, infection	50%	28%	3,5
Plitidepsin	Cyclic depsipeptide	II	34	Neutopenia, transaminitis	20,7%	14%	2,2
Forodesine	Purine nucleoside inhibitor	I	13	Hematologic	23%	7%	NS
Lenalidomide	Immunomodulator	II	40	Hematologic, dyspnea	26%	8%	13
Mogamulizumab	Anti-CCR4 mAb	II	27	Hematologic, rash	50%	31%	8,2
Alisertib	Aurora A KI	II	37	Hematologic, FN	24%	5%	NR
Duvelisib	PI3KI	I	33	Transaminitis, rash, neutopenia	47%	12%	NR
Crizotinib	ALKi	II	9		100%	100%	2-yr PFS 64%
Nivolumab	Anti-PD1 mAb	I	5	Pneumonitis, rash, sepsis	40%	0%	10,6 and 78,6 weeks
Everolimus	mTORC1 inhibitors	II	16	Hematologic, GI	44%	6%	8,5
Bortezomib	Proteasome inhibitor	II	15	Neutopenia, thrombocytopenia sensory neuropathy	67%	17%	n. a.
MRG-106	microRNA-155 inhibitor	I	6	No clinically significant adverse events or laboratory abnormalities	n. a.	n. a.	CAILS score reduction of $\geq 50\%$

modified by Barbara Pro

clonal antibodies, immunomodulatory agents, nucleoside analogs, proteasome inhibitors, kinase inhibitors, bendamustine and other targeted therapies [11]. However, a number of other agents in use or under investigation have also shown promising activity as shown in **Table 2** [12]. Some of them are exploring very new strategies, for example, MRG-106, a synthetic inhibitor of microRNA-155. This compound is being tested in patients with CTCLs. Six patients with confirmed MF diagnosis, clinical stage I-III with plaques or tumors, were included. All patients showed a reduction in the baseline Composite Assessment of Index Lesion Severity (CAILS) score [13]. These preliminary results are encouraging for MRG-106 as a novel therapeutic approach for MF. The trial is ongoing and additional results will be presented as available [13]. Other novel therapeutic agents, such as immune checkpoint inhibitors, ruxolitinib (which acts on the JAK/STAT pathway), MK2006 (an AKT inhibitor), alefacept (an immunosuppressive dimeric fusion protein), and pembrolizumab (a PD-1 antibody) are also being investigated in clinical trials) [11, 12].

Conclusive remarks

The 9th T-cell Lymphoma Forum was the last of a series of successful annual scientific meetings, and provided an interesting platform for scientists and clinicians from around the world to come together, share updates and discuss the latest findings related to the biology of T-cell lymphomas as well as their current and future treatment.

References:

1. Gaulard P, de Leval L. TCL-Forum 2017.
2. de Leval L, Gaulard P. TCL-Forum 2017.
3. Kim Y, Whittaker S, Horwitz S, et al. TCL-Forum 2017.
4. Briski R, Feldman AL, Bailey NG, et al. The role of front-line anthracycline-containing chemotherapy regimens in peripheral T-cell lymphomas. *Blood Cancer J* 4: e214, 2014.
5. Kluin-Nelemans HC, van Marwijk Kooy M, Lugtenburg PJ, et al. Intensified alemtuzumab-CHOP therapy for peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 22: 1595-1600, 2011.
6. Kim SJ, Yoon DH, Kang HJ, et al. and Consortium for Improving Survival of Lymphoma. Bortezomib in combination with CHOP as first-line treatment for patients with stage III/IV peripheral T-cell lymphomas: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Eur J Cancer* 48: 3223-3231, 2012.
7. Ganjoo K, Hong F, Horning SJ, et al. Bevacizumab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone in combination for patients with peripheral T-cell or natural killer cell neoplasms: an Eastern Cooperative Oncology Group study (E2404). *Leuk Lymphoma* 55: 768-772, 2014.
8. Foss FM, Sjak-Shie N, Goy A, et al. A multicenter phase II trial to determine the safety and efficacy of combination therapy with denileukin diftitox and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone in untreated peripheral T-cell lymphoma: the CONCEPT study. *Leuk Lymphoma* 54: 1373-1379, 2013.
9. Kim SJ, Shin DY, Kim JS, et al. A phase II study of everolimus (RAD001), an mTOR inhibitor plus CHOP for newly diagnosed peripheral T-cell lymphomas. *Ann Oncol* 27: 712-718, 2016.
10. Seok-Jin K. TCL-Forum 2017.
11. Zhang Y et al. Therapeutic options in peripheral T cell lymphoma. *J Hematol Oncol* 9: 37, 2016.
12. Pro B. TCL-Forum 2017.
13. Querfeld C, et al. TCL-Forum 2017.

Correspondence:

Dr. Fatime Krasniqi
University Hospital Basel
Petersgraben 4, CH-4031 Basel
fatime.krasniqi@usb.ch

2017

- 01.09.
Zürich, CH **SAKK Orphan Malignancies Seminar 2017**
www.sakk.ch
- 07.-08.09.
St. Gallen, CH **20. Internationales Seminar «Onkologische Pflege – Fortgeschrittene Praxis»**
St. Gallen Oncology Conferences (SONK)
Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso)
deso@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch
- 08.09.
Lausanne, CH **8^{ème} Journée Romande de Soins en Oncologie Suisse**
www.soinsoncologiesuisse.ch
- 29.09.-03.10.
Stuttgart, D **Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie**
ICS Internationales Congresscenter Stuttgart, *www.haematologie-onkologie-2017.com*
- 10/2017 **Master Online Studiengang Advanced Oncology**
Master of Science (MSc), Lehrsprache Englisch, berufsbegleitend, online – 60 ECTS Punkte
Studienbeginn 10/2017 – Dauer 4 Semester – Kontakt: *masteroncology@uni-ulm.de*
- 06.-07.10.
Krakow, PO **Eastern Europe and Balkan Region Refresher Course on Breast Cancer**
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, CH-6500 Bellinzona
lrichetti@eso.net, www.eso.net
- 18.-20.10.
Tbilisi, GE **4th Masterclass in Clinical Oncology**
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan
dmengato@eso.net, www.eso.net
- 19.-21.10.
Lugano, CH **Stop Cancer Now! Cancer and Global Health: From Research to Policy**
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, CH-6500 Bellinzona
azampetti@eso.net, www.eso.net
- 24.10.
Zürich, CH **Anlassreihe Cancer Academy 2017: Brustkrebs**
Prof. Dr. med. Daniel Fink, Leiter Brustkrebszentrum und Mitarbeitende
Aula der Universität Zürich, Rämistrasse 71, CH-8006 Zürich
Kostenlose Anmeldung unter *www.cancercenter.usz.ch/Anmeldung-Cancer-Academy* oder *cancercenter@usz.ch*
- 27.-28.10.
St. Gallen, CH **6. Symposium Integrative Onkologie und Forschung**
Schwerpunktthema Fasten und Ernährung bei Krebs
Weitere Informationen: *ermina.zecic@kssg.ch, www.integrative-oncology.ch*
- 27.-28.10.
Krakow, PL **9th Clinical Oncology Update – Onkologia 2017**
European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, CH-6500 Bellinzona
eso@eso.net, www.eso.net
- 02.-04.11.
Lisbon, PT **ESO-ESMO Advanced Breast Cancer Fourth International Consensus Conference (ABC4)**
European School of Oncology, Via Turati 29, I-20121 Milan
fmarangoni@eso.net, www.eso.net
- 04.-07.11.
Vienna, AT **20th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO)**
www.esgo.org
- 09.11.
St. Gallen, CH **7. Interdisziplinäres Prostatakarzinomsymposium**
St. Gallen Oncology Conferences (SONK)
info@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch/pro
- 23.-24.11.
Zürich, CH **SAKK Semi-Annual Meeting**
www.sakk.ch
- 28.11.
Zürich, CH **Anlassreihe Cancer Academy 2017: Hirntumoren**
Prof. Dr. med. Michael Weller, Leiter Hirntumorzentrum und Mitarbeitende
Aula der Universität Zürich, Rämistrasse 71, CH-8006 Zürich
Kostenlose Anmeldung unter *www.cancercenter.usz.ch/Anmeldung-Cancer-Academy* oder *cancercenter@usz.ch*

2018

- 26.-28.01.
Bellinzona, CH **LYFE – Lymphoma Forum of Excellence: «What's new in lymphoid neoplasias?»**
Oncology Institute of Southern Switzerland (IOSI), Ospedale San Giovanni, CH-6500 Bellinzona
info@lymphomaforum.ch, www.lymphomaforum.ch
- 15.-17.03.
St. Gallen, CH **4th St. Gallen International Gastrointestinal Cancer Conference (GICC 2018)**
Under the auspices of EORTC
St. Gallen Oncology Conferences (SONK)
info@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch/gicc
- 28.09.-02.10.
Wien, AT **Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie**